

**Aus der Klinik für Innere Medizin
der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Arnold
-Schwerpunkt Pneumologie-
Leiter: Prof. Dr. C.Vogelmeier**

**„Proportional Positive Airway Pressure“ (PPAP):
Ein neues Konzept zur Behandlung der obstruktiven
Schlafapnoe**

**Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg**

vorgelegt von

**Sven Rostig
aus Heiligenstadt**

Marburg 2001

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am: 14.03.2002
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.
Dekan: Professor Dr. R. Arnold
Referent: Privatdozent Dr. H.F. Becker
Correferent: Prof. Dr. J.A. Werner

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. <u>Physiologie von Schlaf und Atmung</u>	2
1.2. <u>Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS)</u>	6
1.2.1. Historischer Überblick	6
1.2.2. Klassifikation und Epidemiologie der obstruktiven Schlafapnoe (OSA)	7
1.2.3. Das klinische Bild der OSA	9
1.2.4. Therapie der OSA	12
1.3. <u>CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)</u> <u>und BIPAP (Bilevel Positive Airway Pressure) zur Behandlung</u> <u>der OSA</u>	14
1.3.1. Wirkungsweise	15
1.3.2. Effekte der CPAP-Therapie bei Patienten mit OSA	16
1.3.3. Patientenakzeptanz, Nebenwirkungen und Behandlungsdrücke der CPAP- und BIPAP-Therapie	19
1.4. <u>Fragestellung</u>	22
2. Methode	24
2.1. <u>Konzept, Funktion und Aufbau von PPAP</u> <u>(Proportional Positiv Airway Pressure)</u>	24
2.2. <u>Versuchsdesign</u>	30
2.2.1. Studienablauf	31
2.2.2. Drucktitration	32
2.3. <u>Untersuchte Patientengruppe</u>	34

2.4.	<u>Datenaufzeichnung</u>	37
2.4.1.	Elektrophysiologische Parameter	37
2.4.2.	Atmungsparameter	37
2.4.3.	Akustische Signale	38
2.4.4.	Datenaufzeichnung mit Mesam IV	38
2.4.5.	Darstellung und Aufzeichnung der Parameter	38
2.4.6.	Fragebogen	39
2.5.	<u>Datenanalyse und Auswertung</u>	40
2.5.1.	Atmungsparameter	40
2.5.2.	Schlafparameter	41
2.5.3.	Analyse der effektiven Maskendruckwerte und der Sauerstoffsättigung	43
2.5.4.	Analyseschema	44
2.5.5.	Statistische Auswertung	45
3.	Ergebnisse	47
3.1.	<u>Atmungsparameter</u>	47
3.1.1.	Unterschiede im RDI (Respiratory Disturbance Index) zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie	47
3.1.2.	Unterschiede in der nächtlichen Sauerstoffsättigung bei effektivem Behandlungsdruck zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie	50
3.2.	<u>Effektiver Behandlungsdruck</u>	51
3.2.1.	Unterschiede im eingestellten effektiven Behandlungsdruck zwischen der PPAP- und der CPAP-Therapie	51
3.2.2.	Unterschiede im effektiven mittleren Maskendruck zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie	56
3.3.	<u>Schlafparameter</u>	57
3.3.1.	Unterschiede in der Schlaffeffizienz und der Gesamtschlafzeit zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie	57

3.3.2.	Unterschiede in den Schlafstadienanteilen zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie	59
3.3.3.	Unterschiede im Index der spontanen Arousal zwischen CPAP und PPAP	60
3.3.4.	Unterschiede bei den PLMS (periodic leg movement in sleep) assoziierten Arousal zwischen CPAP und PPAP	61
3.4.	<u>Unterschiede in der subjektiven Beurteilung der CPAP- und PPAP-Therapie</u>	62
4.	Diskussion	65
4.1.	<u>Diskussion der Methode</u>	65
4.2.	<u>Diskussion der Ergebnisse</u>	68
4.2.1.	Atmungsparameter	68
4.2.2.	Effektiver Behandlungsdruck	70
4.2.3.	Schlafparameter	75
4.2.4.	Unterschiede in der subjektive Beurteilung zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie	78
5.	Zusammenfassung	80
6.	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	82
6.1.	<u>Abbildungen</u>	82
6.2.	<u>Tabellen</u>	83
7.	Literaturverzeichnis	84
8.	Anhang	94
8.1.	<u>Fragebogen zur Beurteilung der Therapie</u>	94

9. Verzeichnis der Abkürzungen	98
10. Curriculum Vitae	100
11. Verzeichnis der akademischen Lehrer	101
12. Danksagung	102
13. Ehrenwörtliche Erklärung	103

1. Einleitung

In den letzten Jahren wurden durch Erforschung der Physiologie und Pathophysiologie des Schlafes wichtige Erkenntnisse gewonnen, durch die sich neue richtungsweisende Verfahren in der Medizin durchgesetzt haben. Insbesondere die Diagnostik und Therapie der schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) hat sich in den letzten Jahren etabliert. Diese Entwicklung ist als sehr positiv zu bewerten, vor allem wenn der Tatsache Beachtung geschenkt wird, daß ein Individuum etwa ein Drittel seines Lebens für den erholsamen Schlaf benötigt, aber bis vor kurzem eine Untersuchung der Atmung und der kardiovaskulären Funktionen im Schlaf nur eingeschränkt möglich war.

Besonders die Entwicklung der CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)-Therapie war der Durchbruch in der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe, da mit dieser Therapie die obstruktiven Atmungsstörungen erstmals nichtinvasiv und effizient behandelt werden konnten. Die hohe Prävalenz der SBAS ^{52,72,126} und deren Assoziation zu kardiovaskulären Begleiterkrankungen ^{63,64,85,94} belegen zudem, wie enorm die volkswirtschaftliche Bedeutung dieser Behandlung ist. Diese Bedeutung wird zusätzlich verdeutlicht durch Zahlen von Findley et al., die zeigen konnten, daß 2% aller Verkehrsunfälle durch effiziente Therapie aller Patienten mit SBAS zu verhindern wären ⁴⁵, und sich so entsprechend den Unfallkostenschätzungen des Unfall-Prognose-Institutes (UPI) in Heidelberg basierend auf den Daten von 1989 (nur alte Bundesländer) eine Kostenersparnis von 2,07 Milliarden DM ergeben würde ¹²⁴.

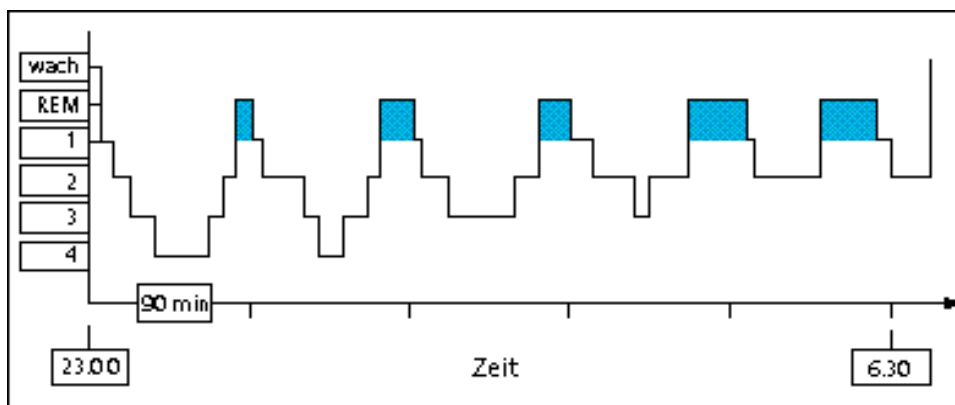
Um die Therapiequalität und die Compliance der nasalen Überdrucktherapie zur Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe weiter zu verbessern, werden derzeit neue Verfahren zur Applikation erhöhter Atemwegsdrücke entwickelt. Die klinische Prüfung von „Proportional Positive Airway Pressure“ (PPAP), einer neuen Form der nasalen Überdrucktherapie, durch eine Pilotstudie war Ziel dieser Dissertation.

1.1. Physiologie von Schlaf und Atmung

Der Schlaf ist eine physiologische zircardiane und einem stabilem Zyklus (Schlaf-Wachzyklus) folgende Erscheinung. Der Schlaf ist als aktiver Prozeß zu begreifen, der wie viele autonome Körperfunktionen innerhalb dieser zircardianen Zyklizität von einer inneren biologischen Uhr gesteuert wird, die durch Umwelteinflüsse auf eine 24 h Periodik synchronisiert wird.

Im Schlaf kommt es zu charakteristischen Veränderungen der Hirnströme und von autonomen Körperfunktionen. Anhand von standardisierten polysomnographischen Ableitungen wurde ermittelt, daß innerhalb einer Nacht ein 70-90 minütiger Schlafzyklus 3-5 mal durchlaufen wird ²⁵ (Abb.1).

Abbildung 1:
Schematische Darstellung eines normalen Schlafprofils



Ein Schlafzyklus beginnt mit dem „Leichtschlaf“ (Stadium I-II des Non Rapid Eye Movement-Schlafes, NREM I-II) und setzt sich unter Zunahme der Amplitude im Elektroenzephalogramm (EEG) und gleichzeitiger Abnahme der EEG-Frequenz in den „Tiefschlaf“ (Stadium III-IV des Non Rapid Eye Movement-Schlafes, NREM III-IV) fort. Abgeschlossen wird dieser Zyklus mit dem sogenannten paradoxen Schlaf, der wegen der schnellen, ruckartigen Augenbewegungen auch als Rapid Eye Movement-Schlaf (REM-Schlaf) bezeichnet wird. In ihm kommt es zu „Leichtschlaf“ ähnlichen EEG-Mustern ³ und zu einer völligen Atonie der quergestreiften Muskulatur ¹³³. Der physiologische Schlaf ist aufgeteilt in etwa 75-80% NREM-Schlaf (NREM I-II: 50-60%, NREM III-IV: 15-25%) und 20-25% REM-Schlaf ^{24,25}.

Durch die im Schlaf auftretenden Änderungen der physiologischen Verhältnisse wird die Atmung erheblich modifiziert. Es ergeben sich relevante Veränderungen für die Ventilation und die Blutgase. Diese sind Ausdruck von Änderungen zentraler Regulationsmechanismen und auch körperlageabhängiger Faktoren. Zu berücksichtigen ist, daß der Schlaf sich aus verschiedenen Schlafstadien zusammensetzt, die sich zyklisch wiederholen und zwischen denen diese Veränderungen differenziert betrachtet werden müssen.

In den Übergangsphasen vom Wachzustand zum Schlaf und dem Verlust von Alpha-Aktivität ändert sich das Atmungsmuster und die Ventilation in charakteristischer Weise. So kommt es zu unregelmäßigen Atemzügen, Koordinationsstörungen der Atmungsmuskulatur und schnell wechselnden Atemfrequenzen. Physiologisch ist in diesen Ein- und Leichtschlafphasen ein periodisches Atmungsmuster, daß als Folge von Vigilanzschwankungen gedeutet wird⁹³. Die Ventilation nimmt durch die Abnahme des Atemzugvolumens signifikant ab^{30,37,49}, welches zu einer Zunahme des endexpiratorischen Kohlendioxidpartialdruckes ($p\text{CO}_2$)⁸⁸ und einer Abnahme des endexpiratorischen Sauerstoffpartialdruckes ($p\text{O}_2$)³⁰ führt. Im „Tiefschlaf“, der durch ein regelmäßiges Atemmuster gekennzeichnet ist, nimmt die Ventilation weiter ab^{22,69}. Das Atemminutenvolumen fällt vom NREM II zum NREM III-IV weiter ab^{37,69}. Auch der mittlere inspiratorische Flow nimmt im NREM-Schlaf signifikant ab^{37,49}. Die intercostale Muskelaktivität erhöht sich, während die diaphragmale Aktivität unverändert bleibt. Der Beitrag des Thorax zum Atemzugvolumen steigert sich von 40% auf 67% und fällt entsprechend beim Diaphragma von 60% auf 33% ab¹¹⁹. Des weiteren kommt es zu einer Zunahme der durch die Atmungsmuskulatur generierten intrathorakalen Druckschwankungen⁷⁸.

Das Atmungsmuster im REM-Schlaf ist ungleichmäßig in Amplitude und Frequenz und sporadische Hypopnoen und Apnoen kommen vor³. Nicht beeinflusst wird es von Veränderungen der Meßgrößen der peripheren Chemorezeptoren. So zeigte sich in tierexperimentellen Versuchen, daß die Denervation der Chemorezeptoren der Aorta und Carotis keinen Einfluß auf dieses Atmungsmuster hatte⁵³. Über die Ventilation sind in der Literatur die unterschiedlichsten Angaben zu finden. Sie reichen von einer weiteren Abnahme³⁷ bis zu einem Gleichbleiben^{128,22,69,13} gegenüber dem NREM-Schlaf. Zurückgeführt werden diese Ergebnisse auf die Variabilität der Atmung im REM-Schlaf. Der Beitrag des Thorax zum Atemzugvolumen fällt von 67% im NREM auf 34% im REM, während das Diaphragma nicht von der Muskelatonie im REM erfaßt

wird, und dessen Aktivität im Elektromyogramm (EMG) zunimmt. Der Beitrag des Diaphragma zum Atemzugvolumen steigt entsprechend von 34% auf 67% an¹¹⁹. Die Amplitude der intrathorakalen Druckschwankungen kehrt auf die Ausgangswerte im Wachsein zurück⁷⁸. Letztendlich beschreiben die Blutgase die Veränderungen in der Ventilation und deren Effizienz bei normaler Perfusion. So können physiologisch bei jungen gesunden Erwachsenen im Schlaf der arterielle $p\text{CO}_2$ um 2-4 mmHg zunehmen und der arterielle $p\text{O}_2$ um 3-6 mmHg und die Sauerstoffsättigung des Blutes um 2% abnehmen^{128,11}.

Die Mechanismen der alveolären Hypoventilation im Schlaf sind sehr komplex, entscheidend ist jedoch die Modifikation der zentralen Atemwegsregulation, welche die willkürliche Beeinflussung der Atmung, die von der Hirnrinde ausgeht, die autonome Regulation vom Hirnstamm und die Integration der respiratorischen Aktivitäten im Rückenmark umfaßt¹²⁰. Verantwortlich für die Steuerung der Ventilation ist das Atemzentrum mit seinem Sitz in der Formatio reticularis der Medulla oblongata. Dieses fungiert mit seinen verschiedenen Neuronenverbänden als Regler der Ventilationsgrößen. Änderungen im Zentralnervensystem (ZNS) mit Wegfall der willkürlichen Beeinflussung der Atmung und Inhibierung des retikulären aktivierenden Systems (RAS) durch den Schlaf, führen zum Verlust der bewußten, beziehungsweise zur Verringerung der mechanischen und sensiblen Kontrolle der Atmung. Folgende schlafinduzierte Veränderungen der Atmungskontrolle werden diskutiert:

1. Mit dem Verlust der bewußten Beeinflussung der Atmung im Schlaf wird die Ventilation in direkter Abhängigkeit von metabolischen Bedürfnissen geregelt. Als Folge nimmt die Ventilation bei gedrosseltem Stoffwechsel im Schlaf ab¹²⁸.
2. Die Chemosensibilität der peripheren und zentralen Chemorezeptoren nimmt im Schlaf signifikant ab. Nachgewiesen wurde eine geringere isocapnische hypoxische und eine geringere hypercapnische Atemantwort im NREM-Schlaf, die im REM-Schlaf sich weiter verringert und nur noch etwa ein Drittel des Ausgangswertes beträgt¹⁶.
3. Die Arousalmechanismen für Blutgasveränderungen¹⁶ und erhöhte Atemarbeit⁶¹ werden unempfindlicher.
4. Studien ergaben, daß der obere Atemwegswiderstand um 100% im NREM-Schlaf zunahm⁶⁰. Diese Widerstandserhöhung entsteht auf der Ebene des Pharynx, der nicht wie die Nase und der Larynx durch Knorpel oder Knochenstrukturen gestützt wird.

Wahrscheinlich führt eine reduzierte atmungssynchrone Innervation verbunden mit einer Tonusabnahme bestimmter pharyngealer Muskeln zu dieser Erhöhung¹⁰⁹.

5. Im Zusammenhang mit der Änderung in der zirkadianen Rhythmik kommt es durch Erhöhung des nächtlichen Vagotonus zu einer Zunahme des Atemwegswiderstandes der kleineren Atemwege.

Auch körperlagebedingte physikalische Faktoren nehmen Einfluß auf die Ventilation. So kommt es durch die liegende Position mit einer erhöhten abdominellen Compliance²³ zu einer Abnahme der funktionellen Residualkapazität (FRC)¹⁴. Durch das geringere intrathorakale Gasvolumen vergrößert sich der bronchiale Strömungswiderstand und damit der gesamte Atemwegswiderstand. Ebenfalls beschrieben wurde einer im Liegen zunehmender oberer Atemwegswiderstand⁶⁰. Des weiteren kann es infolge dieser Position zu Belüftungsstörungen der unteren Lungenpartien mit Störungen des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses kommen, wobei Verschlechterungen der Oxygenierung des Blutes möglich sind.

1.2. Schlafbezogene Atmungsstörungen

1.2.1. Historischer Überblick

Nur wenigen physiologischen Zuständen haben sich die Dichter, Gelehrten und Wissenschaftler über die Jahrhunderte mit so viel Intention gewidmet wie dem Schlaf. Von Aristoteles und Ovid, bis zu Shakespeare und Dante, Dichter waren fasziniert vom Schlaf und seinem Einfluß auf Emotionen, Verhalten und Gesundheit ¹²². Schon in der Antike bewertete Hippokrates in seinen Aphorismen den Schlaf als eine entscheidende Säule für das Wohlbefinden und die Gesundheit und schrieb, daß ein anstrengender und nicht erholsamer Schlaf ein tödliches Symptom darstellt ¹²². Von dieser Erkenntnis bis zur Diagnostik und Therapie von Atmungsstörungen im Schlaf, die als schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) bezeichnet werden, liegen Jahrhunderte und ein mühsamer steiniger Weg. Erst im 20. Jahrhundert gelang den Pionieren der Schlafforschung der Durchbruch.

Zwischen 1936 und 1956 weisen eine Reihe von Studien auf ein Syndrom der kardiorespiratorischen Insuffizienz hin, welches bei Obesitas ohne jegliche respiratorische Vorerkrankung vorkommt. So bezieht sich 1907 der berühmte kanadische Internist Sir William (1849-1919) Osler ⁸⁹ auf Charles Dickens ³⁶ Beschreibung des „little Joe“ aus dem Roman „Die Pickwicker“: „Ein außergewöhnliches Phänomen bei übermäßig dicken jungen Menschen ist eine unkontrollierbare Tendenz zum Schlafen.“ Charles Sidney Burwell ²¹ beschreibt 1956 erstmals den Symptomkomplex von Obesitas, alveolärer Hypoventilation, ausgeprägtem Schlafbedürfnis und periodischer Atmung als Pickwick Syndrom. Erste polysomnographische Messungen wurden von den Forschern Gastaut und Duron ⁴⁷ in Marseille durchgeführt, und 1966 konnten sie nachweisen, daß die Symptome dieses Syndroms durch eine Obstruktion der oberen Atemwege entstehen. Zuvor wurde angenommen, daß das übersteigerte Schlafbedürfnis und die periodische Atmung ursächlich durch andere Mechanismen ausgelöst werden.

Über die klinische Bedeutung und therapeutische Konsequenzen der oberen Atemwegsobstruktion wurde 1972 auf einem Kongreß in Rimini, dessen Basis die Untersuchungen von Duron waren, diskutiert. Dort stellte eine Gruppe von Wissenschaftlern aus Bologna ²⁷, die aus einem interdisziplinären Team von Anästhesisten, Kardiologen und Pneumologen bestand, erste Studien über die Auswirkung der obstruktiven Schlafapnoe auf Ventilation und Hämodynamik vor. Des

weiteren wurde von Kuhlo, Doll⁷³ und auch Coccagna^{28,74} dort vorgestellt, daß die Tracheotomie als Bypass der oberen Atemwege die einzige bisher bekannte effektive Therapie darstellt.

Die hervorragenden Beiträge auf diesem Kongreß öffneten den Weg zur weiteren Erforschung der respiratorischen Schlafstörungen, schufen ein pathophysiologisches Konzept zur Erklärung des Schlafapnoesyndroms und zeigten, daß eine erfolgreiche Therapie überhaupt möglich ist.

Die Tracheotomie blieb wegen der bekannten Komplikationen für die folgenden 10 Jahre nur eine radikale, aber effektive Notlösung. Erst mit der Einführung von CPAP im Jahre 1981 durch Sullivan et al.¹¹⁷ wurde die Therapie auf nicht invasivem Wege in Form einer nasalen Überdruckbeatmung möglich. Die Entwicklung von CPAP war ein bedeutender Fortschritt in der Behandlung der obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen (OSAS), und gab den Ärzten endlich die Möglichkeit einer effektiven und nicht invasiven Therapie.

1.2.2. Klassifikation und Epidemiologie der OSA

Die SBAS zählen nach der seit 1990 geltenden internationalen Klassifikation der schlafmedizinischen Erkrankungen (ICSD) zu den intrinsischen, also nicht durch äußere Faktoren entstandenen Dysomnien. Die Symptomatik dieser Gruppe von Erkrankungen manifestiert sich klinisch in vermehrter Tagesmüdigkeit oder in Ein- und/oder Durchschlafstörungen⁹¹. Nach klinischen Gesichtspunkten werden die SBAS wie folgt eingeteilt:

SBAS mit Obstruktion der oberen Atemwege

- Obstruktives Schnarchen
- Obstruktive Schlafapnoe

SBAS ohne Obstruktion der oberen Atemwege

- Zentrale Schlafapnoe
- Primäre Hypoventilation
- Sekundäre Hypoventilation (z.B. skelettale und neuromuskuläre Erkrankungen)

Abzugrenzen vom obstruktiven Schnarchen ist das primäre Schnarchen, das zu den Parasomnien gezählt wird, und dessen Diagnose nur zu stellen ist, wenn Schlaf, Atmung und das Herz- Kreislauf- System durch das Schnarchen nicht beeinflusst werden.

Die unter epidemiologischen und klinischen Gesichtspunkten bedeutendste Form der SBAS stellt die obstruktive Schlafapnoe (OSA) dar, bei der Störungen in der autonomen Regulation des Schlafes pathologische Veränderungen der Atmung, des Kreislaufes und des Schlafes selbst induzieren. Die Prävalenz wird in zahlreichen epidemiologischen Studien zwischen 5 und 10% der Personen mittleren Alters angegeben ^{55,75,132}.

Nachgewiesen wurde eine hohe Mortalität und Morbidität aufgrund obstruktiver schlafbezogener Atmungsstörungen infolge von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Bluthochdruck, Herzinfarkt und Schlaganfall ^{66,67,90,94}. Die Assoziation mit diesen vorwiegend kardiovaskulären Krankheitsbildern belegt die volkswirtschaftliche Bedeutung der Behandlung dieser Erkrankung. Einerseits kann die Therapie die Kosten auf dem medizinischen Sektor durch Einsparung der Kosten für die Behandlung der Folgeerkrankungen verringern, andererseits gewinnt die Gesellschaft mit Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit des Individuums.

Schwierig ist eine Einteilung im Hinblick auf den Krankheitswert und die Behandlungsbedürftigkeit zu treffen. Lavie definiert die obstruktive Schlafapnoe ab einem Apnoeindex von 10 Ereignissen pro Stunde beziehungsweise ab 100 Apnoen innerhalb der Gesamtschlafzeit ⁷⁵. Guilleminault spricht dagegen schon von Schlafapnoe ab einem Apnoeindex von 5 Ereignissen pro Stunde oder 30 Apnoen innerhalb der Gesamtschlafzeit ⁵⁰. Die Unterschiedlichkeit dieser Definitionen und die Tatsache, daß einerseits bei Gesunden vor allem im REM-Schlaf und in den Einschlafphasen Apnoen physiologisch sind ^{15,26}, und andererseits auch partielle Obstruktionen Arousal verursachen und damit schlaffragmentierend wirken können ⁵⁶, demonstriert, daß der Apnoeindex als diagnostisches Kriterium der Behandlungsbedürftigkeit nur begrenzt nutzbar ist. Vielmehr sollte

1. die Beschwerdesymptomatik
2. die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen des Patienten
3. die Compliance

im Vordergrund der diagnostischen und therapeutischen Entscheidungsfindung stehen.

1.2.3. Das klinische Bild der OSA

Die Symptomatik der obstruktiven Schlafapnoe ist gekennzeichnet durch die Trias „lautes und unregelmäßiges Schnarchen“, fremdanamnestic festgestellte Atemstillstände im Schlaf“ und „Tagesschläfrigkeit“. Weiterhin berichten die Patienten über nächtliches unruhiges Verhalten mit Schlafunterbrechungen, Erstickungsgefühl mit Herzrasen, Nykturie und Schwitzen, während es tagsüber zu Konzentrationsstörungen, morgendlichen Kopfschmerzen, Müdigkeit und Monotonieintoleranz und Störungen der Sexualfunktion mit Impotenz und Abnahme der Libido kommen kann.

Der Pathomechanismus ist durch den Namen des Krankheitsbildes sehr gut beschrieben und besteht in einem pharyngealen Verschluss der oberen Atemwege im Schlaf. Infolge dessen kommt es zu Atempausen und Abnahmen des Luftflusses. Durch die begleitende Hypoxie und Hyperkapnie werden periphere und zentrale Chemorezeptoren erregt, und es können zentrale Aktivierungsreaktionen (Arousal) auftreten. Bei nur partiellen Verengungen der oberen Atemwege sind häufig keine Sauerstoffentsättigungen nachweisbar. Trotzdem kommt es durch die vermehrte Atemanstrengung, die ein Vielfaches der ohne Obstruktion gemessenen Werte betragen kann ⁵¹, zur Auslösung von Arousal. Neben der Schlaffragmentierung durch diese Arousal spielt auch der Umbau der gesamten Schlafrhythmik eine entscheidende Rolle für das Entstehen der hypersomnischen Symptomatik ⁹². Bei Patienten mit ausgeprägtem Befunden zeigt sich häufiger in polysomnographischen Messungen die Persistenz an „Leichtschlaf“ mit einem vollständigem Fehlen an „Tiefschlaf“ und einer Verminderung an REM-Schlaf.

Die Ätiologie der oberen Atemwegsobstruktion ist nicht vollständig geklärt. Anhand umfangreicher Studien wurde belegt, daß sowohl Risikofaktoren wie strukturelle Anomalien, Obesitas, Alkoholabusus, das männliche Geschlecht und Schlafdeprivation als auch zentrale Regulationsstörungen in der Pathogenese eine bedeutende Rolle spielen. Hinzu kommen physiologische Veränderungen, seien sie nun durch den Schlaf, die Atmung oder die Körperlage bedingt, die nur unter pathologischen Bedingungen ein auslösendes Moment darstellen. An dieser Stelle sind insbesondere der Inspirationssog, der den Kollaps der oberen Atemwege fördert, ein veränderter Atemantrieb und der erhöhte obere Atemwegswiderstand im Schlaf anzuführen. Einerseits ist eine Trennung der durch das „Programm“ Schlaf vermittelten Veränderungen in der zentralen autonomen Regulation von pathologischen Varianten kaum möglich, andererseits stellt

die Unterscheidung der zentralen Regulationsstörungen von insbesondere strukturellen Anomalien ein bedeutendes klinisches Problem dar.

Die Bedeutung der Therapie der OSA wird anhand der Folgeerkrankungen offensichtlich, die vorwiegend das Herz-Kreislaufsystem betreffen. Studien zeigen, daß bei Patienten mit arterieller Hypertonie in 22-30% der Fälle ein Schlafapnoesyndrom zu diagnostizieren ist, und die Schlafapnoe einen Risikofaktor für die arterielle Hypertonie darstellt ^{65,76}. Millman et al. fand sogar, daß fast die Hälfte der Patienten mit OSA einen erhöhten Bluthochdruck am Tage aufwiesen ⁸⁵. Pathophysiologisch kommt es im Verlauf einer Apnoe initial zu einem Blutdruckabfall und gegen Ende der Apnoe und insbesondere in der Hyperventilationsphase zu einem konsekutiven Anstieg, welches auf die Aktivierung von sympathischen Afferenzen und auf die begleitende Hypoxie zurückgeführt wird ⁵¹.

In gleicher Weise steigt der pulmonal-arterielle Blutdruck während einer Apnoe. Bei 20% der Patienten mit OSAS konnte Podszus et al. eine manifeste pulmonale Hypertonie nachweisen ⁹⁵. Ob pathogenetisch der Euler-Liljestrand Mechanismus (Euler-Liljestrand-Reflex, beschrieben 1946), die im Verlauf einer Apnoe steigenden intrathorakalen Druckschwankungen mit einem erhöhten venösen Rückstrom oder sympathische Afferenzen in der Entstehung überwiegen ist umstritten.

Über der Norm im Hinblick auf Dauer und Prävalenz liegen ebenfalls bei Schlafapnoeikern nächtliche bradykarde Arrhythmien in Form von Sinusarresten und Atrioventrikulären (AV)-Blockierungen 2. und 3. Grades ¹²³. Für das Auftreten dieser apnoeassoziierten Arrhythmien begünstigende Faktoren stellen ein hoher Respiratory Disturbance Index (RDI) und Body Mass Index (BMI) sowie REM-Schlaf und ausgeprägte Sauerstoffentsättigungen dar. Das eine Assoziation diesbezüglich mit einer organischen Herzerkrankung besteht, ist nicht belegbar. Da sich die Arrhythmien durch Gabe von Atropin beseitigen lassen, ist als auslösender Mechanismus am ehesten ein Vagusreflex anzunehmen ¹²³.

Im Hinblick auf nächtliche tachykarde Arrhythmien bei OSA-Patienten sind die Ergebnisse divergierend. Es wird über eine erhöhte ^{54,18,123} wie auch über eine geringere Frequenzen ⁸³ dieser Rhythmusstörungen im Schlaf gegenüber den Arrhythmiefrequenzen am Tage berichtet, so daß andere Risikofaktoren wie das Bestehen einer kardiovaskulären Komorbidität an der Pathogenese wahrscheinlicher sind. Für nächtliche bradykarde wie auch tachykarde Arrhythmien scheint vor allem die Hypoxie infolge einer Schlafapnoe ein entscheidender Risikofaktor zu sein. So zeigte

Guilleminault⁵⁴, daß eine relevante Zunahme tachykarder Arrhythmien unterhalb einer Sauerstoffsättigung von 72% zu verzeichnen war, während bei Shepard et al. bei einer Sättigung unter 60% vermehrt ventrikuläre Extrasystolen in Relation zur Entsättigung auftraten¹¹³.

Das Auftreten von kardialen Ischämien und cerebralen Insulten infolge einer Schlafapnoe ist bisher wenig erforscht, aber möglicherweise stellt gerade der vermehrte REM-Schlaf in den frühen Morgenstunden begleitet von einer OSA ein Risikofaktor für cerebrale und myokardiale Minderperfusion dar, wie auch die erhöhte Inzidenz von cerebralen Insulten bei Patienten mit OSA in den Morgenstunden zeigt⁹⁰.

Die Schlafapnoe verursacht auch hormonelle Veränderungen wie gesteigerte Katecholaminspiegel infolge der gesteigerten sympathischen Aktivierung durch repetitive Arousal³⁹⁻⁴¹ und sinkende Testosteronspiegel⁵², die vermutlich für den Libidoverlust bei manchen Patienten mitverantwortlich sind. Ebenso kommt es zu Veränderungen in der Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes, die zu einer vermehrte Exkretion von Wasser und Natrium und deshalb zu einer nächtliche Nykturie führt. Verantwortlich für diesen Prozeß ist eine erhöhte Ausschüttung des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) infolge der auf den rechten Vorhof einwirkenden gesteigerten negativen intrathorakalen Drücke durch die Apnoe mit einem vermehrten Volumenangebot³⁹. Die gesteigerte sympathische Aktivierung und steigende Drücke im rechten Herzen ausgelöst durch die pulmonale Hypoxie mit der assoziierten Vasokonstriktion können möglicherweise auch zur verstärkten ANP-Freisetzung führen. Durch ANP wird weiterhin die Permeabilität der Membranen für Natrium gesteigert, welches zu einem intravasalen Flüssigkeitsverlust zu Gunsten des extravasalen Raumes führt. Wahrscheinlich ist die nachgewiesene Polyzythämie bei Schlafapnoeikern, die sich durch erhöhte Hämoglobinspiegel und Hämatokritwerte manifestiert, nicht durch eine vermehrte Produktion von Erythrozyten, sondern durch eine relative Zunahme der zellulären Bestandteile infolge des intravasalen Flüssigkeitsmangels zu erklären⁷¹. Zu diesem Prozeß trägt auch die verringerte nächtliche Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems durch die OSA bei.

1.2.4. Therapie der OSA

Zur Therapie der OSA ist die Vorgehensweise nach dem stufentherapeutischen Konzept empfehlenswert¹². Diesbezüglich ist die Beurteilung des individuellen Risikoprofils anhand des Ausgangsbefundes und der Beschwerdesymptomatik, der beruflichen sowie psychosozialen Belastung, der mitverstärkenden Faktoren und einer Complianceeinschätzung entscheidend. Bei niedrigem Risikoprofil und guter Compliance wird zunächst empfohlen, die Patienten umfassend hingehend verhaltenstherapeutischer Maßnahmen wie zum Beispiel einer Gewichtsreduktion, Alkoholkarenz und Schlafhygiene zu beraten und zu motivieren. Ein zusätzlicher Ansatzpunkt bei geringer Gefährdung ist die medikamentöse Therapie mit Theophyllin. Bei Versagen dieser Maßnahmen ist die CPAP-Therapie in Kombination mit verhaltenstherapeutischen Maßnahmen die erste Wahl. Bei Patienten mit hoher Gefährdung ist die CPAP-Therapie unbedingt sofort indiziert, da damit sicher alle obstruktiven Atmungsstörungen beseitigt werden können. Unsichere Methoden wie die Schlafpositionierung, die Esmar'sche Prothese oder Uvulopalatopharyngeoplastik (UPPP) sollten aufgrund sicherer Alternativen vermieden werden und sind heutzutage nicht mehr indiziert^{84,86,131}. Folgende Therapieformen sind allgemein akzeptiert¹²:

1) Verhaltensmedizinische Beratung

Grundsätzlich hat eine verhaltensmedizinische Beratung unabhängig von der Anwendung weiterer Therapieformen bei allen Patienten zu erfolgen, um Patienten über begünstigende Faktoren der SBAS und deren Vermeidung aufzuklären. Erwiesen ist, daß die Gewichtsreduktion bei Adipösen, die Einhaltung eines regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus, der Verzicht auf Alkohol und die Meidung von Sedativa die Symptomatik günstig beeinflussen. Erfolgversprechend ist die alleinige Anwendung dieser Verfahren nur bei Patienten mit einer guten Compliance und einer geringen oder schwankenden Beschwerdesymptomatik aufgrund einer leichten Form der OSA.

2) Medikamentöse Therapie

Unter den atemantriebssteigernden Medikamenten wird in Deutschland aufgrund des Wirk- und Nebenwirkungsprofil nur das Theophyllin bei leichteren Formen der OSA eingesetzt. Nachgewiesen werden konnte unter der Medikation eine signifikante Reduktion der obstruktiven Atmungsstörungen⁵⁸. Da es „Non-Responder“ auf diese Therapie gibt, ist eine Überprüfung des Therapieeffektes in Form einer polysomnographischen Untersuchung stets zu fordern. Kontraindikationen sind tachykarde Herzrhythmusstörungen, gastroösophagealer Reflux, peptische Ulcera und Epilepsie. Theophyllin hat einen sehr kleinen therapeutischen Wirkungsbereich, der zwischen einem Plasmaspiegel 8-20 µg/l anzuordnen ist. Da ab einem Plasmaspiegel von 25 µg/l bereits toxische Nebenwirkungen auftreten, sind die Patienten vor einer Überdosierung strengstens zu warnen.

3) Operative Therapie

Es existiert kein universell einsetzbares erfolgversprechendes operatives Verfahren. Ein absolut sicheres operatives Verfahren bei der OSA ist die Tracheotomie, die aber aufgrund ihrer Nebenwirkungen nur als ultimo ratio bei sehr schweren Fällen der OSA indiziert ist. Es wurde gezeigt, daß bei einer bestimmten kraniofazialen Morphologie in Form eines retrognathen oder dolichofazialen Gesichtstyps eine Oberkiefer- und Unterkiefervorverlagerung bei einer streng selektierten Patientengruppe eine kausale Therapie darstellt. Als prognostisch relevant im Hinblick auf die Erfolgsaussichten der Operation hat sich die Beurteilung des „Posterior airway space“ (PAS) in Höhe der Mandibularlinie erwiesen. Die Einengung des PAS auf unter 10 mm verbunden mit einer Retrognathie oder Dysgnathie gilt als Operations(OP)-Indikation. Hauptkontraindikation ist die Adipositas. Die OP-Verfahren zur Oberkiefer- und Unterkiefervorverlagerung sind etabliert und wurden schon seit Jahrzehnten bei der Behandlung von Gebißfehlentwicklungen (Dysgnathien) eingesetzt^{59,103,104}.

Als kausal erfolgreich haben sich ebenfalls Verfahren aus der Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Heilkunde wie Tonsillektomien oder Septumkorrekturen bei vorhandener Prädisposition erwiesen.

4) CPAP- und BIPAP- Therapie

1.3. CPAP- und BIPAP- Therapie zur Behandlung der OSA

Die Schlafapnoe ist nicht nur behandelbar, sondern in ihrer Symptomatik vollständig reversibel ⁵⁵. Seit einigen Jahren hat sich die CPAP-Therapie als sehr geeignetes nichtinvasives Beatmungsverfahren erwiesen. Die nasale Applikation von CPAP ermöglicht, die physiologischen Verhältnisse von Atmung, Schlaf und Kreislauf wiederherzustellen. Aufgrund der ausgezeichneten Wirksamkeit dieses nichtinvasiven Beatmungsverfahrens ist CPAP derzeit die Methode der Wahl zur Behandlung der OSA. Nachteile ergeben sich durch die dauerhafte Nutzung, die in der Wirkungsweise begründet liegt und vor allem Complianceprobleme nach sich zieht. CPAP kann die Schlafapnoe nicht heilen, da nach Unterbrechung der Therapie die OSA unverändert bestehen bleibt.

Bei der nasalen CPAP-Therapie wird durch ein Gebläse ein konstanter Luftfluß generiert, der über ein Schlauchsystem und eine Nasenmaske dem Patienten appliziert wird. Durch eine Öffnung zwischen Nasenmaske und Schlauchsystem kann gewährleistet werden, daß ausgeatmete Luft entweicht und somit nicht rückgeatmet wird.

Die BIPAP (Bilevel Positive Airway Pressure)-Therapie ist eine Form der druckunterstützten und flowgesteuerten Beatmung, die die Möglichkeit bietet, einen in der Inspiration höheren Druck zu applizieren als in der Expiration (Abb.2). Möglich ist der Einsatz bei der obstruktiven Schlafapnoe unter spontaner Atmung als assistierte Beatmung (S-Modus), wobei die Einleitung der Inspiration flowgetriggert und die Umschaltung auf die Expiration bei Abnahme eines innerhalb des Gerätes kalkulierten Gasflusses erfolgt. Gewährleistet wird diese Funktion durch einen in das Gerät integrierten Flow-Sensor. Indikationen zur BIPAP-Therapie und Vorteile gegenüber der CPAP-Therapie zur Behandlung der OSA ergeben sich bei sehr hohen Behandlungsdrücken und bei Intoleranz eines hohen expiratorischen CPAP-Druckes, welches sich vor allem in Ausatemungsproblemen manifestiert.

Kontraindikationen der nasalen Beatmungstherapie ergeben sich durch mangelnde Compliance, Unfähigkeit zur häuslichen Anwendung oder durch Fehlbildungen und tumoröse Prozesse im Nasen-Rachen-Bereich.

1.3.1. Wirkungsweise

Nasaler positiver Atemwegsdruck erweitert die oberen Atemwege vorwiegend passiv durch eine mechanische Schienung, ein sogenanntes „pneumatisches Splinting“ der oberen Atemwege. Bestätigt wird diese Annahme durch videoendoskopische und elektromyographische Untersuchungen des Pharynxbereiches an OSA-Patienten. So zeigen Aufnahmen aus dem Pharynxbereich, daß bei langsamer Steigerung des CPAP-Druckes die Obstruktionen weniger komplett werden und Apnoen langsam in Hypopnoen übergehen, bis schließlich auch die Hypopnoen beseitigt werden ¹⁰.

Jedoch erst Rappoport et al. konnten zeigen, daß durch den positiven Atemwegsdruck die Aktivierung der erweiternden Pharynxmuskulatur verringert wird, und deshalb ein aktiv die oberen Atemwege erweiternder Mechanismus auszuschließen ist ⁹⁸. So wurde durch diese Studien die Annahme widerlegt, daß ein oberer Atemwegsreflex reflektorisch über Flow- oder Druckrezeptoren die Pharynxmuskulatur aktiviert und somit für den Erfolg der Behandlung herangezogen werden kann. Diskutiert wurde in der Vergangenheit ein weiterer Mechanismus, der über eine Erhöhung des Lungenvolumens unter CPAP zu einer Aktivierung von pulmonalen Dehnungsrezeptoren führt, die durch ihre Aktivierung die obere Atemwegsmuskulatur erweitern. Experimente an anästhesierten Tieren zeigten, daß die Erregung solcher Lungenafferenzen den Muskeltonus im Pharynxbereich modulieren können ^{80,129}. Unwahrscheinlich wird dieser Mechanismus allerdings, wenn Studien an nicht anästhesierten Tieren berücksichtigt werden. Passive Erhöhung des Lungenvolumens führte dort sogar zu einer deutlicheren Obstruktion der oberen Atemwege und erst bei spontaner Atmung in Relation zur jeweiligen Atemanstrengung wurde eine deutliche Dilatation der oberen Atemwege verzeichnet ⁴⁸.

1.3.2. Effekte der CPAP-Therapie bei Patienten mit OSA

Durch die mechanische Schienung der oberen Atemwege mit Beseitigung der Obstruktionen kommt es unter der CPAP-Therapie zu einer Wiederherstellung der Schlafstruktur. Damit verbunden sind eine Normalisierung von „Tief“- und REM-Schlaf und eine Reduktion von „Leichtschlaf“⁶³. Des weiteren werden auch die Schlafstadienwechsel und Anzahl der Weckreaktionen (Arousal) deutlich reduziert und die Schlafrhythmik wiederhergestellt. Durch den bei vielen Schlafapnoepatienten über Jahre reduzierten oder gar fehlenden Tief- und REM-Schlaf ist in den ersten Therapienächten ein Reboundphänomen dieser Schlafstadien in Qualität und Quantität zu verzeichnen. So steigt der prozentuale Anteil der Delta-Wellen am „Tiefschlaf“¹¹⁷ und der phasische REM¹ mit ruckartigen Augenbewegungen an. Dieser Rebound nimmt von Nacht zu Nacht allmählich ab und normalisiert sich nach etwa einer Woche. Die Schlaffragmentation führt zu einer Verringerung der Gesamtschlafzeit und Verschlechterung der normalen Schlafrhythmik. Studien zeigen, daß auftretende Stimmungsänderungen, zu denen Ermüdung, Motivationsschwäche oder auch Reizbarkeit zählen, durch die Schlaffragmentation ausgelöst werden können. Auch Einschränkungen bei der Lösung psychomotorischer Aufgaben bezüglich Reaktionszeit, Kurzzeitgedächtnis und Vigilanz sind in diesem Zusammenhang aufzuführen¹⁹. Diese Defizite insbesondere die der Tagesschläfrigkeit korrelieren bei periodischen Weckversuchen an jungen Erwachsenen sehr gut mit dem Ausmaß der provozierten Arousal und der dadurch verursachten Schlaffragmentation³⁸.

Zur Überprüfung des objektiven CPAP-Effektes auf die Tagesmüdigkeit dient vor allem der Multiple Schlaf Latenz Test (MSLT), der tagsüber anhand polysomnographischer Registrierungen die Einschlafneigung mißt. Studien ergaben, daß die Einschlaflatenz bei OSA deutlich reduziert war^{34,105} und sie durch CPAP sowohl kurzfristig⁹⁷ nach der ersten Anwendung und auch langfristig nach über eineinhalb Jahren¹¹² gegenüber dem Ausgangsbefund signifikant verlängert war. Allerdings wurde bei der Studie mit der langfristigen Anwendung, übrigens die einzige mit einer Kontrollgruppe, keine Zunahme der Einschlaflatenz auf Normwerte unter CPAP ermittelt. Zudem wurden psychometrische Tests durchgeführt und anhand von Fragebögen die subjektiven Beurteilung der CPAP-Patienten untersucht. Zusammenfassend ergaben viele Studien eine deutliche Besserung psychometrischer Parameter und der subjektiven Befindlichkeit^{4,43,125}.

Langfristig ist CPAP sogar in der Lage die Schlafapnoe zu mildern. So konnten Leech et al. an 17 Patienten mit schwerem obstruktivem Schlafapnoesyndrom durch einen nächtlichen CPAP-Auslaßversuch nach einer CPAP-Behandlungszeit von mindestens drei Monaten einen signifikanten Fall des RDI von 87 auf 57 n/h bei gleichbleibenden Gewicht nachweisen. Dabei zeigte sich, daß sich sowohl die Dauer und Frequenz der Apnoen als auch der Grad der Sauerstoffentsättigung signifikant besserten ⁷⁷. Andere Autoren konnten diese deutliche Reduktion der obstruktiven Atmungsstörungen bei einem CPAP-Auslaßversuch nach kurzfristigerer Anwendung der CPAP-Therapie über einen Zeitraum von 6 Wochen ²⁹ und bei milderer Formen OSA ⁹⁹ nicht bestätigen.

Die Summation von positiven Effekten wie vor allem die Normalisierung der Atmungskontrolle durch ein „Resetting“ der Chemorezeptoren verbunden mit einer gebesserten Aktivierung der oropharyngealen Muskulatur (Musculus genioglossus) haben funktionell wahrscheinlich einen großen Einfluß auf die Reduktion der obstruktiven Atmungsstörungen nach einem CPAP-Auslaßversuch. In diesem Zusammenhang konnten Berthon-Jones et al. an hyperkapnischen Patienten nachweisen, daß eine Normalisierung der Atemantwort auf CO₂ innerhalb kürzester Zeit unter CPAP möglich ist ¹⁷.

Das Wissen um die Bedeutung des Blutdrucks im Schlaf ist stark angewachsen, und gerade wegen der Koinzidenz von arterieller Hypertonie mit OSAS, wurden speziell die Effekte von CPAP auf die Hypertonie im Schlaf erforscht. So zeigen Mayer et al. nach halbjähriger Therapie bei 12 OSA-Patienten eine schlafstadienbezogen signifikante Abnahme der systolischen und diastolischen Werte ⁸². Andere Studien berichten über eine signifikante Blutdrucksenkung nur bei Hypertonikern ¹¹⁸ und eine mögliche Wiederherstellung des physiologischen zircadianen Blutdruckprofils mit Beseitigung von Blutdruckschwankungen nach kurzfristiger Therapie (2 Nächte) ¹²¹. Diese Ergebnisse sind kongruent mit einer Normalisierung hormoneller Faktoren wie des Katecholaminspiegel nach einer CPAP-Anwendung von 3 Nächten unter Beseitigung der Atmungsstörungen. Bei vielen Patienten mit bestehender antihypertensiver Medikation kann eine Reduktion oder ein Absetzen derselben erforderlich werden. Dies erfordert engmaschige Kontrollen der Blutdruckwerte im Schlaf und beweist, daß eine antihypertensive Therapie ohne Kenntnis vom Schlaf nicht mehr zeitgemäß ist. Ebenso können apnoeinduzierte bradykarde Rhythmusstörungen mit CPAP in den meisten Fällen erfolgreich behandelt werden, wobei schlafassoziierte bradykarde

Rhythmusstörungen gerade im REM-Schlaf ohne Atmungsstörungen einhergehen können. Diese stellen dann eine Indikation zur Schrittmacherimplantation dar.

Eindeutig belegt ist auch die Abnahme des Hämoglobinwertes bei OSA-Patienten unter der Beatmungstherapie. Krieger et al. konnte sogar nachweisen, daß Erythrozytenzahl und Hämatokrit innerhalb einer Behandlungsnacht abnahmen⁷¹. Dies widerlegt frühere Thesen, die eine Abnahme des Erythropetinspiegels als Ursache für die Abnahme des Hämoglobinwertes vermuteten. Die unter CPAP sich normalisierende ANP-Ausschüttung und wieder erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems scheinen, über die Regulierung des Wasser- und Elektrolythaushaltes durch Erhöhung des intravasalen Volumens den Hämoglobinspiegel zu senken³⁹. Eine Besserung der Nykturie begleitet diesen Prozeß.

Bekannt ist, daß es auch unter CPAP zu Atmungsstörungen kommen kann. Daher ist eine kontinuierliche kardiorespiratorische Überwachung der ersten Beatmungsnächte unabdingbar. So kann es vor allem im REM-Schlaf zu gefährlichen Hypoxämien kommen^{70,72}. Krieger et al. und andere Autoren führen diese auf einen nicht adäquaten CPAP-Druck infolge fehlender Beseitigung von Obstruktionen zurück. Häufig kommen diese Hypoxämien auch bei „effektiven“ CPAP-Drücken vor und sind in vielen Fällen mit einer obstruktiven oder restriktiven Lungenfunktionsstörung assoziiert⁷⁰.

Die am häufigsten vorkommenden Atmungsstörungen unter CPAP sind zentrale Apnoen vor allem im „Leichtschlaf“ (NREM I-II), die sich in Form von sporadischen Ereignissen oder auch in sich aneinanderreihenden Sequenzen finden lassen⁷⁹. Bei diesen Sequenzen handelt es sich um wiederholende von einem Arousal ausgelöste Hyperventilationen mit nachfolgender zentraler Apnoe. Diese zentralen Apnoen kommen auch bei tracheotomierten Patienten vor und zeigen keine signifikante Assoziation zu vor der Behandlung beobachteten zentralen Atmungsstörungen²⁸.

Komplikationen können auch Wirkungen der CPAP-Therapie auf die Hämodynamik verursachen. Studien zeigen sowohl bei gesunden Erwachsenen⁸⁷ als auch bei Patienten mit schwerer Schlafapnoe einen mit steigendem CPAP-Druck fallenden Cardiac Output und Cardiac Index⁹⁶. Becker et al. konnten in diesem Zusammenhang Risiken der nasalen Beatmungstherapie aufzeigen, indem sie nachwiesen, daß bei 2 der 9 Studienpatienten der Cardiac Index nicht nur absank, sondern unter den Normwert fiel⁹. Als Ursachen wird eine verringerte rechtsventrikuläre Vorlast infolge eines verringerten venösen Rückstromes und eine gesteigerte rechtsventrikuläre Nachlast durch Kompression der pulmonalen Gefäße durch ein sich unter der Beatmungstherapie

entwickelndes vergrößertes Lungenvolumen angenommen^{33,127}. Tierexperimentell wiesen Fessler et al. nach, daß die sinkende rechtsventrikuläre Vorlast nicht durch Änderung des venösen Druckgradienten, sondern infolge einer direkten Kompression der Vena cava inferior durch Hyperinflation der Lunge entsteht⁴⁴.

1.3.3. Patientenakzeptanz, Nebenwirkungen und Behandlungsdrücke der CPAP- und BIPAP-Therapie

Die Patientenakzeptanz wird sehr stark von den Nebenwirkungen einer Therapie beeinflußt. Die Kenntnis von Nebenwirkungen und Patientenakzeptanz ist so gesehen unabdingbar, um einerseits den Gesamterfolg der Therapie beurteilen zu können und andererseits um Verbesserungen zu erzielen, welche die Patientencompliance erhöhen.

Anhand von zahlreichen Patientenbefragungen zur CPAP-Therapie wurden zufriedenstellende Langzeitcompliance-Raten nach 1 bis 30 Monaten von $\geq 75\%$ ermittelt^{6,126,126}. Diese Einschätzungen der Patienten haben den Nachteil, daß sie subjektiv sind und eine Fehleinschätzung durch die Patienten vorliegen kann.

Dagegen konnte in objektiven Messungen mittels einer in die CPAP-Geräte integrierten elektronischen Registriereinheit nachgewiesen werden, daß im Vergleich zu den subjektiven Angaben die tägliche Nutzung im Mittel um 69 min überschätzt wurde⁶⁸. Bei Betrachtung der objektiven Messungen ergaben sich tägliche Nutzungszeiten von 4,7 h mit einem prozentualen Anteil an der angegebenen Schlafzeit von 68%¹⁰² oder von 4,9 h⁶⁸. In der Studie von Kribbs et al. erfüllten lediglich 46% der Patienten die aufgestellten Kriterien für eine optimale Nutzung, die mindestens 4 h an mindestens 70% der Tage betragen sollte. Diese objektiven Compliance-Daten sind weniger erfreulich und erfordern weitere Untersuchungen und eine genauere Betrachtung der Nebenwirkungen.

Eines der häufigsten Probleme stellt mit über 50% die Rhinitis oder die Austrocknung der Nasen- und Rachenschleimhäute dar, die initial auftritt und in 10% der Fälle persistiert. Ebenfalls sehr häufig sind Druckstellen durch die Nasenmaske und Undichtigkeiten der Maske insbesondere bei hohen Behandlungsdrücken. Undichtigkeiten im Bereich der Augen können zur Konjunktivitis führen. Häufiger klagen die Patienten über Ausatemungsprobleme, die durch den CPAP-Druck bedingt sind. Weitere Probleme sind Lärm, Tinnitus oder auch die Claustrophobie^{7,8}.

Anhand dieser Nebenwirkungen wird offensichtlich, daß die initiale Betreuung wie auch die Langzeitbetreuung besonders wichtig sind, um die Anwendung der Therapie zu sichern. Nachgewiesen werden konnten wesentlich höhere Langzeitcompliance-Raten bei regelmäßiger Betreuung¹⁰⁶ als bei unbetreuten Patienten¹¹⁰.

In den letzten Jahren wurde intensiv an einer Verbesserung und Optimierung der CPAP-Therapie gearbeitet. So kommen heutzutage zur Behandlung der Rhinitis und der Austrocknung der Nasen- und Rachenschleimhäute effiziente beheizbare Atemluftbefeuchter zum Einsatz, wenn konventionelle Methoden wie die Anwendung von Lokaltherapeutika, die Regulierung der Raumtemperatur und der Luftfeuchtigkeit versagen. Der Maskenkomfort und die Dichtigkeit wurden ebenfalls entscheidend verbessert. Auch bezüglich der Lautstärke konnten entscheidende Verbesserungen erzielt werden. So hat in den letzten Jahren eine Verminderung des Motor- und Gebläsegeräusches infolge einer verbesserten Geräuschkämmung der Gehäuse und des Einsatzes leistungsfähiger Motoren mit verminderter Drehzahl zu einer weiteren Akzeptanzverbesserung insbesondere der CPAP-Geräte geführt. Auch das verbesserte Handling der Geräte durch eine deutliche Größen- und Gewichtsreduzierung muß in diesem Zusammenhang erwähnt werden.

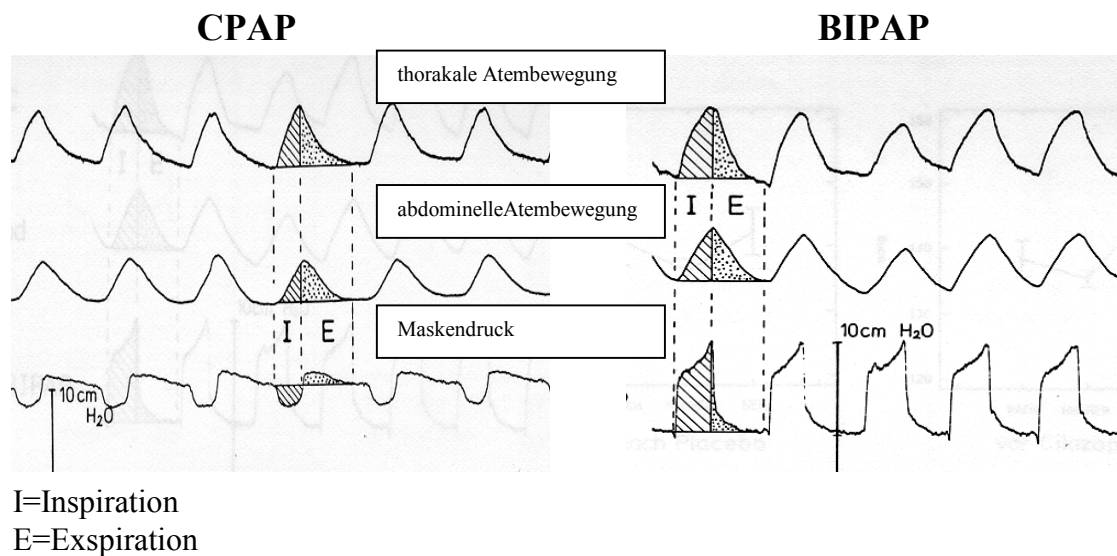
Die Druckkonfiguration bei der Anwendung der CPAP-Therapie entspricht nicht dem erforderlichen Druckbedarf. Gerade während der Inspiration kommt es zu einem Abfall des effektiven Behandlungsdruckes in der Maske, welches durch den vom Zwerchfell generierten Inspirationssog bedingt ist. Dieses Phänomen wird auch dadurch bestätigt, daß bei Geräten der neuen Generation, bei denen eine elektronische Druckstabilisierung zur Verringerung des inspiratorischen Druckverlustes integriert wurde, eine signifikante Abnahme der Behandlungsdrücke in den Jahren 1991-1992 erzielt werden konnte. Bei diesen Geräten wird der durch die Inspiration entstehende Druckverlust über eine geregelte Zunahme des Luftflusses kompensiert¹¹⁴.

Im Gegensatz zu CPAP entspricht die Druckkonfiguration bei BIPAP eher dem erforderlichen Druckbedarf, denn BIPAP ermöglicht innerhalb des Atemzyklus flowgetriggert die Applikation höherer inspiratorischer und geringerer expiratorischer Behandlungsdrücke (Abb.2). Da in der Inspiration die Kollapsibilität der oberen Atemwege am höchsten ist und somit zum Offenhalten der Atemwege in der Inspiration höhere Behandlungsdrücke notwendig sind, kann BIPAP bei OSA- Patienten effektiv eingesetzt werden. So konnte Sanders et al. mit BIPAP an Patienten mit OSA nachweisen, daß der Einsatz eines Druckgradienten zwischen In- und Expiration

erfolgreich möglich ist ¹⁰⁷. In der klinischen Praxis wird BIPAP im Spontanmodus bei OSA-Patienten dann eingesetzt, wenn Patienten höhere Behandlungsdrücke nicht tolerieren oder über starke Ausatemungsprobleme unter der CPAP-Therapie klagen. Bei weitgehend effektiver und komplikationsloser Anwendung der CPAP-Therapie ist natürlich dem einfacheren und kostengünstigeren CPAP-Verfahren der Vorzug zu geben.

Abbildung 2:

Unterschiede in der Maskendruckkonfiguration während In- und Expiration bei der Applikation von CPAP oder BIPAP



Allerdings wird mit BIPAP sowohl in der Inspiration wie in der Expiration nach dem Alles- oder Nichts-Prinzip ein Plateaudruck appliziert. Eine bessere Anpassung des Druckverlaufes an die physiologischen Gegebenheiten könnte den Komfort der nasalen Überdrucktherapie weiter erhöhen und den notwendigen Behandlungsdruck weiter reduzieren helfen. In Folge wäre eine geringere Nebenwirkungsrate und bessere Compliance wahrscheinlich. Proportional Positive Airway Pressure (PPAP) ermöglicht mit Erreichen eines feststellbaren oder optional flowgesteuerten inspiratorischen Spitzendrucks und einer zusätzlich flowgesteuerten expiratorischen Druckabsenkung (PR, pressure relief) einen besser angepaßten Druckverlauf. Inwieweit PPAP an Patienten mit OSA anwendbar ist und ob der „wellenförmige“ Druckverlauf auch den Behandlungsdruck reduziert und den Komfort erhöht wurde bisher nicht untersucht.

Wahrscheinlich ist aber, daß durch einen an den physiologischen Atemfluß angepaßte Druckkonfiguration eine Reduktion in Behandlungsdrücken erzielt werden könnte. Da

niedrigere Behandlungsdrücke für die Patienten nicht nur subjektiv deutlich angenehmer sind, sondern auch positiv die Nebenwirkungsrate beeinflussen könnte, wäre eine höhere Akzeptanz der nasalen Beatmungstherapie zur Behandlung der OSA denkbar.

1.4. Fragestellung

Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft ist CPAP die Methode der Wahl zur Behandlung der obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen. Der Erfolg dieser Behandlung wird weltweit anerkannt. Allerdings konnte gezeigt werden, daß die Akzeptanz von CPAP nicht immer zufriedenstellend ist. Weiterentwicklungen der nasalen Beatmungstherapie basierend auf atemphysiologischen Daten, könnten zu einer Verbesserung der Patientencompliance führen, und somit den langzeitigen Therapieerfolg verbessern.

Die PPAP-Methode als Weiterentwicklung der CPAP-Therapie ermöglicht eine optimalere Druckanpassung entsprechend den physiologischen Gegebenheiten innerhalb eines Atemzyklus. Im Gegensatz zu CPAP bei der über den gesamten Atemzyklus die statischen und dynamischen Kollapskräfte mit einem konstanten Druck beseitigt werden, kann sich der PPAP-Druck ausgehend von einem Basisdruck atemflußabhängig den dynamischen Kollapskräften besser anpassen. Daraus resultiert, daß der inspiratorische Spitzendruck dann erreicht wird, wenn der negative inspiratorische Druck am größten ist, während der applizierte expiratorische Druck am geringsten ist, wenn der maximale Ausatemungsdruck erreicht wird.

Ziel dieser PPAP-Pilotstudie war es, diese modifizierte Methode auf ihre Akzeptanz und Wirksamkeit hin zu überprüfen.

Die Untersuchung sollte zur Klärung der folgenden Fragen beitragen:

- 1) Unterscheidet sich der RDI zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie ?
- 2) Unterscheidet sich die nächtliche Sauerstoffsättigung bei effektivem Behandlungsdruck zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie ?
- 3) Auf welche effektiven Druckwerte wurde der PPAP- gegenüber dem CPAP- Behandlungsdruck eingestellt?
- 4) Unterscheidet sich der mittlere effektive Maskendruck zwischen der PPAP- und CPAP-Therapie ?
- 5) Unterscheidet sich die Schlafeffizienz und Gesamtschlafzeit zwischen der CPAP-

und PPAP-Therapie ?

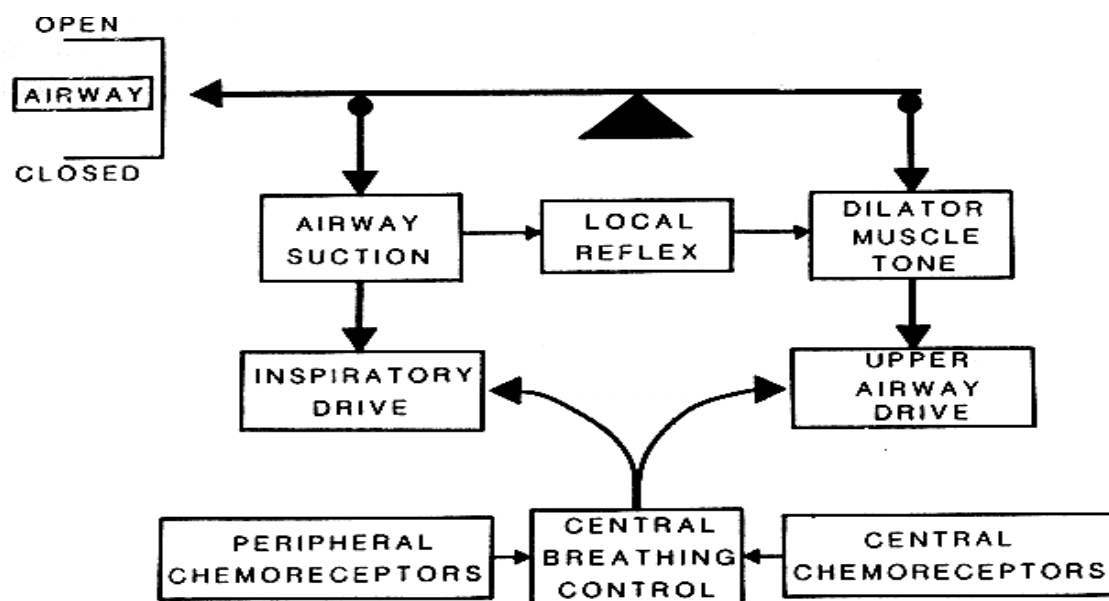
- 6) Unterscheiden sich die Schlafstadienanteile (NREM I-II; NREM III-IV; REM) zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie ?
- 7) Gibt es Unterschiede im Index der spontanen Arousal zwischen CPAP und PPAP?
- 8) Gibt es Unterschiede bei den PLMS assoziierten Arousal zwischen CPAP und PPAP?
- 9) Gibt es Unterschiede in der subjektiven Beurteilung zwischen CPAP und PPAP?

2. Methode

2.1. Konzept, Funktion und Aufbau von PPAP

Nur unter dynamischen Bedingungen, daß heißt durch den Aufbau von Druckgradienten zwischen Lunge und oberen Atemwegen, kann bei spontaner Atmung inspiratorisch Luft in die Lunge gepumpt und expiratorisch wieder abgegeben werden. In der Inspiration ist der Druckgradient nach innen gerichtet, da in der Lunge und den oberen Atemwegen ein subatmosphärischen Druck herrscht. Gerade dieser Druck kann bei Patienten mit OSA während der Einatmung zum Kollaps der oberen Atemwege führen. Dieses pathophysiologische Konzept der oberen Atemwegsobstruktion veranschaulicht ein Modell, daß die Regulation der Balance zwischen dem Offenhalten der Atemwege durch dilatierende Muskelgruppen im Pharynx und dem kollabierenden Inspirationszug durch das Atemzentrum im Hirnstamm in das Zentrum der Betrachtung stellt (Abb. 3) ¹¹⁵. In diesem System spielen lokale Reflexe in den oberen Atemwegen und die zentrale Atmungskontrolle eine entscheidende Rolle und nehmen Einfluß auf dieses Gleichgewicht.

Abbildung 3:
Darstellung der Kräftebalance innerhalb der oberen Atemwege und ihrer Kontrolle durch lokale und zentrale Reflexe ¹¹⁵



Expiratorisch ist der Druckgradient nach außen gerichtet, und die Lunge und die oberen Atemwege sind einem positiven Druck ausgesetzt. Am Ende der Expiration besteht kein Druckgradient zwischen Lunge und oberen Atemwegen (statische Bedingungen), so daß ein endexpiratorischer Kollaps der oberen Atemwege von der anatomischen Struktur, der Körperlage und dem pharyngealen Muskeltonus abhängig ist.

CPAP schient die oberen Atemwege mit einem konstanten Druck über den gesamten Atemzyklus und wirkt in der Inspiration gleichzeitig gegen die statisch und additiv die dynamisch wirksamen kollabierenden Kräfte. In der Expiration kommt es infolge der elastischen Retraktion der Lunge zur Ausatmung mit einem positiven Druck in den Atemwegen. Der positive Druck in der Expiration weitet die oberen Atemwege und vermindert dynamisch die statische Kollapsneigung. Dynamisch kollabierende Kräfte wie in der Inspiration existieren nicht. Aufgrund dieser physiologischen Gegebenheiten wird offensichtlich, daß der die oberen Atemwege erweiternde positive Druck in der Expiration geringer sein kann. Über den gesamten Atemzyklus betrachtet liegt somit bei optimaler CPAP-Einstellung der Druck über dem erforderlichen Behandlungsdruck, und es bleibt festzuhalten, daß CPAP den dynamischen Bedingungen in den Atemwegen nur unzureichend gerecht wird.

Mit BIPAP wurde eine Absenkung des expiratorischen Druckes möglich. Aber auch mit BIPAP ist die Druckanpassung nicht optimal, da einerseits die von Atemzyklus zu Atemzyklus sich ändernden dynamischen Kräfte keine Berücksichtigung finden und andererseits in der Inspirations- und Expirationsphase wie es von den dynamischen Bedingungen erforderlich wäre kein Spitzendruck, sondern nach dem Alles- oder Nichts- Prinzip ein Plateaudruck appliziert wird.

Das Ziel von PPAP ist eine optimalere Druckanpassung entsprechend den physiologischen Erfordernissen. So wird mit PPAP ein basaler Ausgangsdruck (P_{Basis}) appliziert, um die statisch wirksamen kollabierenden Kräfte zu kompensieren. Der inspiratorische Druck steigt jedoch auf einen flowabhängigen oder optional festeingestellten Spitzendruck (MIP) an und der expiratorische Druck fällt flowabhängig unter den P_{Basis} ab. Das ergibt eine „wellenförmige“ Druckkonfiguration, die vom Flow des Patienten abhängig ist (Abb. 4). Die flowabhängige Funktion von PPAP ist folgendermaßen definiert:

$$(1) P_{\text{appliziert}} = P_{\text{Basis}} + (\text{Flow} * \text{Gain})$$

Erläuterung:

P_{appliziert} ist der vom PPAP-Gerät gelieferte Druck

P_{Basis} ist der basale Ausgangsdruck, um den der applizierte PPAP-Behandlungsdruck flowabhängig schwankt. Dieser ist mit dem EPAP (Expiratory Positive Airway Pressure) im BIPAP-Modus vergleichbar.

Flow ist der über die Maske gemessene Atemfluß des Patienten

Gain ist die einstellbare Druckveränderungskonstante zur Druckveränderung basierend auf der Flowrate

Bezogen auf In- und Expiration leiten sich folgende Funktionen ab:

$$(2) \text{Maximal Inspiratorischer Druck (MIP)} = P_{\text{Basis}} + (\text{PeakFlow}_{\text{in}} * \text{Gain}_{\text{in}})$$

$$(3) \text{Minimal Expiratorischer Druck (MEP)} = P_{\text{Basis}} + (\text{PeakFlow}_{\text{ex}} * \text{Gain}_{\text{ex}}) \\ = P_{\text{Basis}} + \text{Pressure Relief (PR)}$$

Erläuterung:

Das **Gain_{in}** ist die Drucksteigerungskonstante für die Inspiration zur Druckerhöhung basierend auf der Flowrate. Je höher das **Gain_{in}** bei gleichbleibendem inspiratorischen Spitzenfluß ist, um so höher ist der **MIP**.

- **Zum Beispiel:**

bei einem physiologischen Spitzenfluß von 0,5 Liter/Sekunde (l/s), einem **P_{Basis}** von 6 cmH₂O und einem **Gain_{in}** von 6 cmH₂O/l/s errechnet sich folgender **MIP**:

$$6 \text{ cmH}_2\text{O} + (0,5 \text{ l/s} * 6 \text{ cmH}_2\text{O/l/s}) = 9 \text{ cmH}_2\text{O}$$

einstellbarer Bereich: 0 - 10 cmH₂O/l/s

Gain_{ex} ist die einstellbare Drucksenkungskonstante für die Expiration zur Druckerniedrigung basierend auf der Flowrate. Je höher das **Gain_{ex}** bei gleichbleibenden expiratorischen Spitzenfluß ist, um so niedriger ist der **MEP**. Um so höher der Druckabfall unter den **P_{Basis}** ist, um so höher ist die flowabhängige expiratorische Druckabsenkung, das **Pressure Relief (PR)**.

- **zum Beispiel:**

bei einem physiologischen Spitzenfluß von 0,5 l/s, einem P_{Basis} von 6 cmH₂O und einem Gain_{ex} von 4 cm H₂O/l/s errechnet sich folgendes **MEP**:

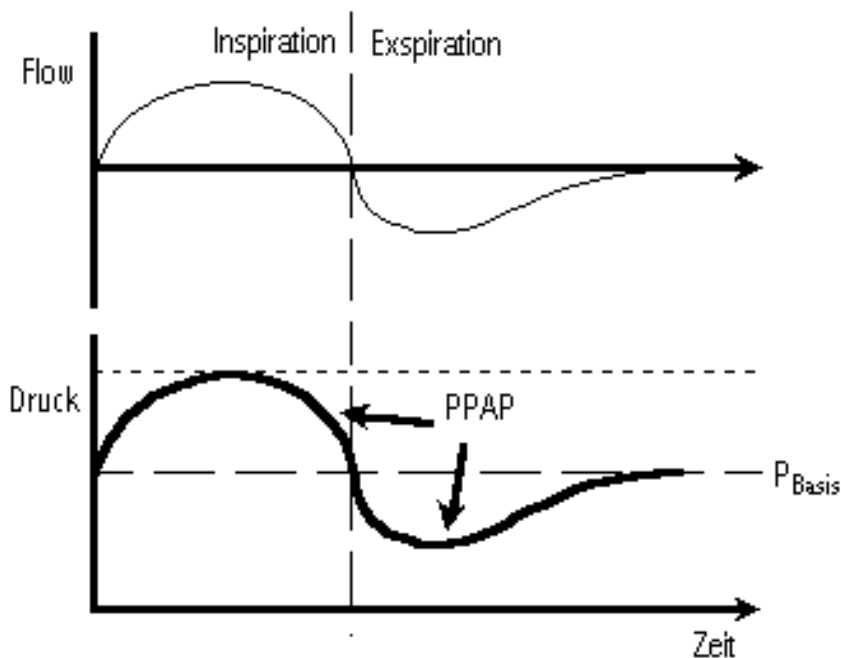
$$6 \text{ cmH}_2\text{O} + (-0,5 \text{ l/s} * 4 \text{ cmH}_2\text{O/l/s}) = 4 \text{ cmH}_2\text{O}$$

einstellbarer Bereich: 0 - 4 cmH₂O/l/s

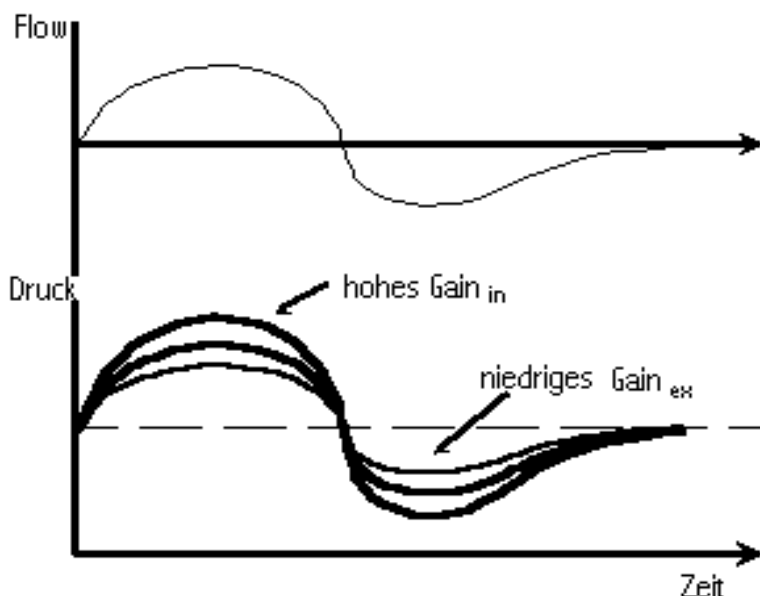
Teil 1 der Abbildung 4 zeigt ein typisches Flowmuster eines Atemzuges. Vom Flowmuster dieses Atemzuges ist der von PPAP applizierte Druck abhängig. Mit den verschiedenen inspiratorischen und expiratorischen Gain-Einstellungen kann der applizierte Spitzendruck verändert werden (Abb. 4, Teil 2).

Abbildung 4:
Darstellung des vom Flow abhängigen PPAP-Druckes

Teil 1



Teil 2



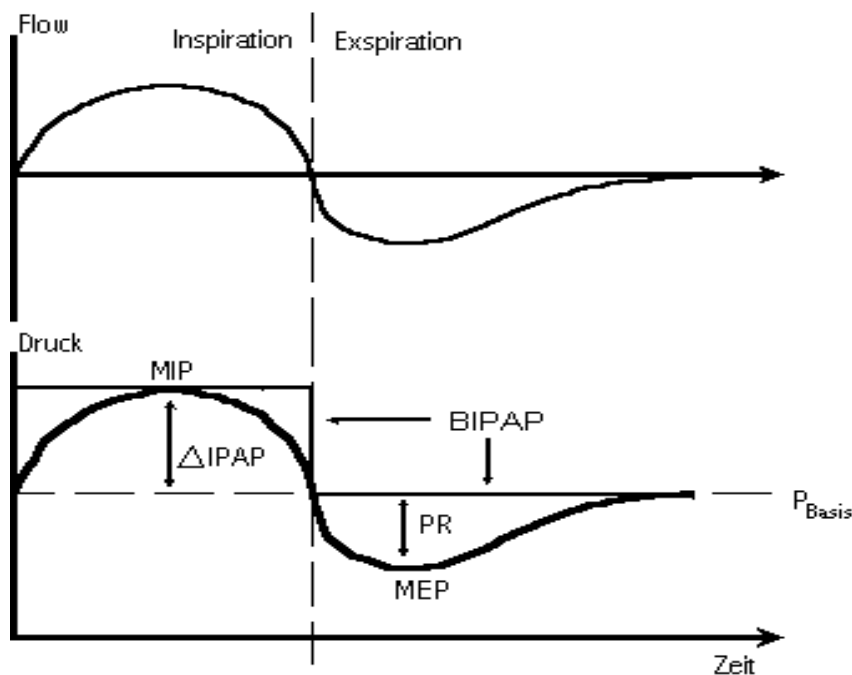
PPAP wurde entwickelt zur Behandlung der OSA und anderen Atmungsstörungen und kann über eine Nasenmaske oder Nasen-Mundmaske, aber auch tracheal appliziert werden. Der PPAP-Prototyp besitzt als Hauptbestandteile ein Gebläse, ein elektromagnetisches Ventil und einen Pneumotachographen, der vom Aufbau dem BIPAP®¹-Systems entspricht. Diese Einheit wird durch einen externen Computer gesteuert, dessen Monitor einerseits eine simultane Aufzeichnung von Maskendruck mit Leckageerkennung und vom registrierten Flow des Patienten ermöglicht und über den andererseits die Druckeinstellung realisiert wird.

Folgende Druckkomponenten sind einzustellen (Abb. 5):

- **Basaler Ausgangsdruck um den der applizierte PPAP-Behandlungsdruck schwankt (P_{Basis})**
- **Maximal Inspiratorische Druck (MIP)** mit einem konstanten Spitzenwert oder optional über das Gain_{in}
- **Pressure Relief (PR)** über das Gain_{ex}

¹ BIPAP® ist ein eingetragenes Warenzeichen der Firma Respironics Inc., Murrysville, USA

Abbildung 5:
Darstellung der Druckkomponenten des PPAP-Druckes im Vergleich zum BIPAP-Druck



In Abbildung 5 werden das Prinzip der Druckeinstellung und die Veränderungen in der Druckkurve gegenüber dem BIPAP-Druck veranschaulicht. Die Hypothese ist, daß der inspiratorische PPAP-Spitzendruck dem optimalen CPAP-Druck entspricht. Expiratorisch soll der Druck bei gleicher Effizienz der Therapie angepaßt an den Atemfluß des Patienten unter den P_{Basis} abgesenkt werden können. Dadurch könnten mit PPAP dem Bedarf angepaßte Druckverhältnisse mit einer Reduktion des Behandlungsdruckes erreicht werden.

2.2. Versuchsdesign

Die Firma Respironics hat den Prototypen eines PPAP-Gerätes entwickelt. Die hier vorgestellte Pilotstudie hatte das Ziel, den neuen Therapiemodus PPAP an zwölf Patienten mit OSA auf ihre Wirksamkeit im Vergleich zum etablierten CPAP-Verfahren hin zu überprüfen. Die Studie wurde als prospektive, randomisierte und einfach blinde Untersuchung im crossover Design durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg genehmigt. Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

Festgelegt wurden folgende **Einschlußkriterien** :

- Alter 18-65 Jahre
- Obstruktive oder gemischte Atmungsstörungen
- Respiratory Disturbance Index (RDI) ≥ 20
- $\text{PaCO}_2 \leq 50$ mmHg
- $\text{PaO}_2 \geq 65$ mmHg
- pH 7,30 - 7,50
- schriftliche Einverständniserklärung lag vor

Ausschlußkriterien waren schwere Grunderkrankungen wie Alkohol- und Drogenabusus, regelmäßige Einnahme von Sedativa, Schwangerschaft bzw. Stillzeit und eine gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie. **Abbruchkriterien** waren der Wunsch des Patienten, die Studie abubrechen, vermehrt auftretende zentrale SBAS, signifikante Hypoxämien und kardiovaskuläre Nebenwirkungen.

2.2.1. Studienablauf

Vor Beginn der Messung erhielten die Patienten vom Prüfarzt ein Merkblatt, in dem sie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Untersuchung im allgemeinen sowie über erwartete Wirkungen und absehbare Risiken im besonderen unterrichtet worden. Dies beinhaltete eine Aufklärung zum Ablauf der Studie, zu den Meßmethoden und den verschiedenen Behandlungsformen der nasalen Applikation erhöhter Atemwegsdrücke. Des weiteren erfolgte ein aufklärendes Gespräch mit dem Prüfarzt, wobei den Patienten die Möglichkeit gegeben wurde, detaillierte Fragen zu den Angaben im Merkblatt zu stellen. Nachdem die Patienten ihre Einwilligung schriftlich erklärt hatten, erfolgte zunächst eine polysomnographische Messung zur Diagnostik der SBAS. Zudem wurde in der diagnostischen Nacht eine Aufzeichnung mit dem Mesam IV durchgeführt, um die mittlere Sauerstoffsättigung während der Entsättigungsphasen ermitteln zu können. Wurde ein obstruktives Schlafapnoesyndrom diagnostiziert, erhielten die Patienten in der 2. und 3. Nacht die Behandlung mit CPAP oder PPAP in randomisierter Abfolge:

Tabelle 1:
Randomisierung der Therapienächte durch einen nicht an der praktischen Durchführung beteiligten Arzt

Patienten	1. Therapienacht	2. Therapienacht
1	PPAP	CPAP
2	CPAP	PPAP
3	CPAP	PPAP
4	PPAP	CPAP
5	PPAP	CPAP
6	CPAP	PPAP
7	PPAP	CPAP
8	CPAP	PPAP
9	PPAP	CPAP
10	CPAP	PPAP
11	PPAP	CPAP
12	CPAP	PPAP

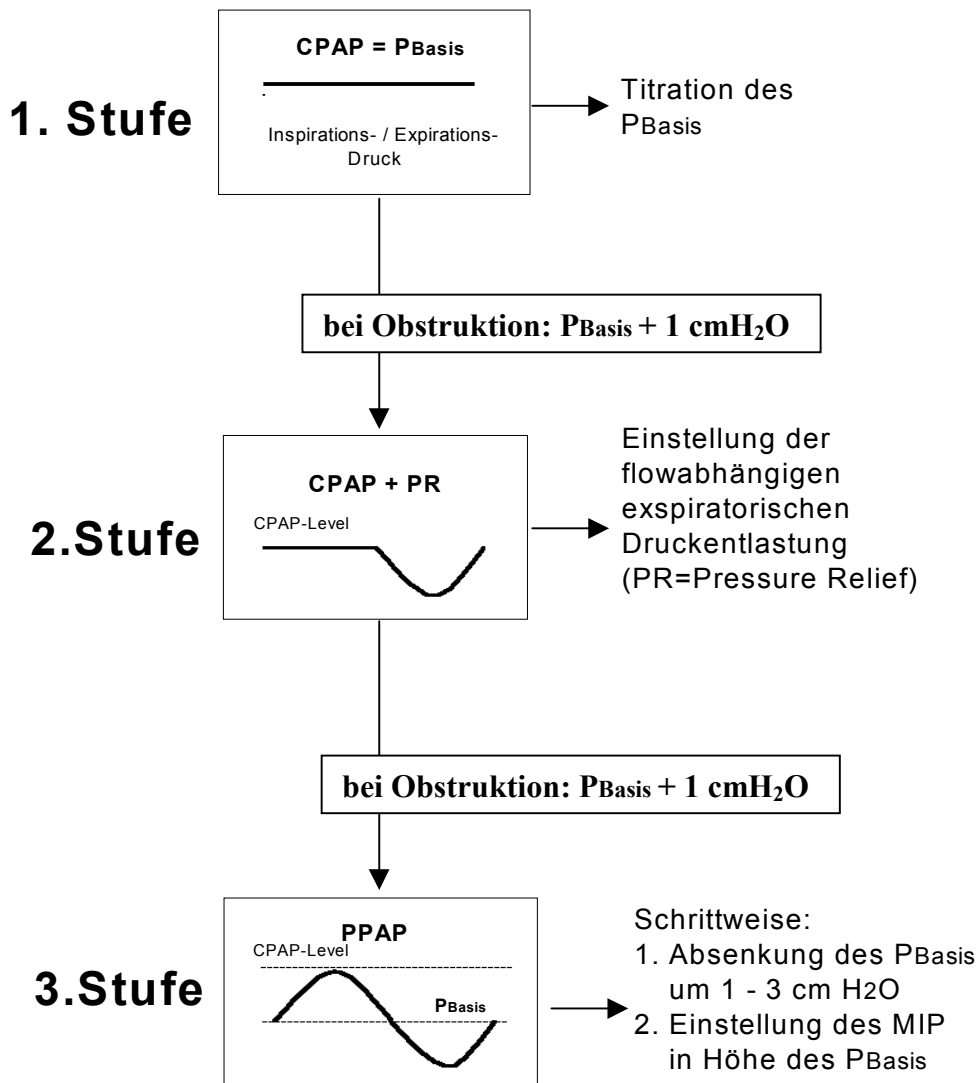
Die Patienten wurden nicht informiert, in welcher Nacht CPAP oder PPAP angewendet wurde. Es wurde in jeder Therapienacht der optimale Behandlungsdruck titriert, der von Patient zu Patient schwankend im Mitteldruck zwischen 5 und 15 cmH₂O lag und mit Hilfe eines an der Nasenmaske messenden Wassermanometers eingestellt wurde. Als

optimaler Behandlungsdruck wurde die völlige Beseitigung von obstruktiven Ereignissen definiert. Nach Anlegen, Überprüfen und Eichen aller Meßfühler wurde das Raumlicht im Schlaflabor gelöscht, und die gesamte Messung von einem Nebenraum aus geleitet und überwacht, in dem sich das Meß-, Registrier- und die Aufzeichnungsgeräte befanden. Der Einschlafzeitpunkt lag in der Zeit zwischen 22.00 und 23.30 Uhr. Das morgendliche Erwachen erfolgte in der Zeit zwischen 5.30 und 6.45 Uhr. Nach der morgendlichen Kontrolleichung und der Abnahme der Meßfühler erhielten die Patienten nach jeder Therapienacht einen Fragebogen zur Beurteilung der nasalen Beatmungstherapie (Anhang 8.1.).

2.2.2. Drucktitration

Die Drucktitration beinhaltete die Einstellung eines konstanten CPAP-Druckes (PBasis) in der ersten Nachthälfte. Der Druck wurde so titriert, daß obstruktive Apnoen und Hypopnoen und obstruktives Schnarchen beseitigt wurden. Danach erfolgte bei Anwendung von PPAP die Einstellung der an den Atemfluß des Patienten angepaßten expiratorischen flowabhängigen Druckabsenkung (PR), mit dem Ziel den Expirationsdruck abzusenken und dem Patienten ein erleichtertes Ausatmen zu ermöglichen. Bei Wiederauftreten von obstruktiven Atmungsstörungen wurde entsprechend der PBasis erhöht. Das PR wurde diesbezüglich nicht wieder verringert, da die Anwendbarkeit dieser Funktion bei der OSA und deren Auswirkung auf den mittleren Maskendruck im Vergleich zu CPAP untersucht werden sollte. Die Einstellung eines geringeren PR mit nur sehr geringer zusätzlicher Druckabsenkung wäre der Untersuchung zur Anwendbarkeit von PPAP nicht gerecht geworden. Danach wurde der PBasis schrittweise um 1-3 cmH₂O abgesenkt und ein effektiver MIP in Höhe des PBasis eingestellt (Abb. 6). Der PBasis wurde nur dann wieder angehoben, wenn sich durch weitere Erhöhung des MIP obstruktive Ereignisse nicht suffizient beseitigen ließen.

Abbildung 6:
Drucktitrationsschema



2.3. Untersuchte Patientengruppe

Im Zeitraum von Juni bis Dezember 1996 wurde im Schlafmedizinischen Labor innerhalb der PPAP-Studie eine Gruppe von sechzehn Patienten untersucht. Bei diesen Patienten wurde nach einem Schlafapnoescreening der hochgradige Verdacht auf schlafbezogene Atmungsstörungen geäußert. Nachdem sich bei diesen Patienten der Verdacht auf SBAS durch eine differentialdiagnostische Polysomnographie in unserem schlafmedizinischen Labor bestätigte, wurden die Patienten gemäß dem Studienprotokoll randomisiert. Drei Patienten mussten aus technischen (Defekt des PPAP-Gerätes) oder medizinischen Gründen (Diagnose einer Neoplasie im Nasenrachenraum, Auftreten vermehrter zentraler Atmungsstörungen unter Therapie) vorzeitig von der Studie ausgeschlossen werden. Zudem konnte ein Patient aufgrund einer technisch fehlerhaften Aufzeichnung nicht in die Auswertung der Schlaf-, Atmungs- und Druckparameter einbezogen werden. Insgesamt durchliefen zwölf Patienten (10 männlich, 2 weiblich), bei denen obstruktive schlafbezogene Atmungsstörungen diagnostiziert wurden, die Studie komplett. Die Daten dieser zwölf Patienten werden in der vorliegenden Arbeit dargestellt. Die anthropometrischen Daten dieser Patienten sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2:
Anthropometrische Daten

Patient	Alter	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m²)
1	51	1,76	125	40,4
2	47	1,74	79	26,1
3	55	1,84	104	30,7
4	64	1,85	120	35,1
5	51	1,85	135	39,4
6	55	1,64	77	28,6
7	54	1,64	110	40,9
8	32	1,84	150	44,3
9	48	1,64	108	40,2
10	30	1,70	84	29,1
11	49	1,77	100	31,9
12	50	1,55	66	27,5
Mittelwert	48,8	1,74	104,8	34,5
±SD	9,5	0,10	25,3	6,3

SD=Standardabweichung

Der Mittelwert der Body Mass Indizes (BMI) lag bei 34,5 kg/m². Im einzelnen waren vier Patienten (33,3%) übergewichtig (BMI: 26-29 kg/m²), drei Patienten (25%) hatten eine Adipositas (BMI: 30-35 kg/m²) und weitere fünf Patienten (41,7%) zeigten eine Adipositas per magna (BMI: >35 kg/m²).

Die Vorerkrankungen wurden der Poliklinikakte der Universitätsklinik oder dem ärztlichen Überweisungsbefehl entnommen. Bei sechs Patienten (50%) war eine arterielle Hypertonie, bei einem Patienten (8,3%) eine rechtsführende Herzinsuffizienz und bei zwei Patienten (16,7%) eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) bekannt. Eine Hyperlipidämie beziehungsweise eine Hyperurikämie wurde bei jeweils zwei Patienten (16,7%) diagnostiziert. Des weiteren war ein Patient (8,3%) an einem Diabetes mellitus Typ II b und ein weiterer an eine Niereninsuffizienz Stadium II erkrankt. Ein Hals-Wirbel-Syndrom (HWS)-Syndrom war bei zwei Patienten (16,7%) bekannt.

Anhand der in Tabelle 3 dargestellten Lungenfunktions- und Blutgasanalyse (BGA)-Werten wird ersichtlich, daß kein Patient mit einer deutlichen Hypoxämie oder Hyperkapnie sowie deutlich eingeschränkter relativer Sekundenkapazität (FEV1/IVC) in die Studie eingeschlossen wurde. Diese Werte wurden entweder aus den aktuellen Befunden der überweisenden Ärzte entnommen oder in der Medizinischen Poliklinik der Universität selbst erhoben.

Tabelle 3:
Lungenfunktionswerte und Werte der Blutgasanalyse

Patienten	IVC (%Soll)	FEV 1 (%Soll)	FEV1/IVC (%Soll)	pH (mmHg)	pCO ₂ (mmHg)	pO ₂ (mmHg)	SaO ₂ (%)
1	72,1	66,0	90,5	7,42	46,4	74,4	95,0
2	96,9	102,0	104,0	7,41	40,2	73,4	94,7
3	97,8	105,0	106,0	7,41	40,0	81,0	96,0
4	80,2	75,9	93,1	7,37	40,3	73,2	93,8
5	80,0	74,7	91,9	7,40	41,1	77,7	95,1
6	64,8	74,2	116,0	7,45	39,5	63,1	92,7
7	91,9	96,4	105,0	7,32	40,1	69,0	91,6
8	94,0	106,0	95,7	7,41	38,9	77,1	95,3
9	116,0	106,0	95,7	7,45	35,6	70,5	94,1
10	109,8	96,9	87,2	7,38	41,1	75,2	94,5
11	94,5	94,3	98,6	7,40	37,8	71,4	94,2
12	85,5	89,8	109,0	7,42	36,1	105,1	97,2
Mittelwert	90,3	90,6	99,4	7,4	39,8	75,9	94,5
±SD	14,7	14,3	8,6	0,04	2,8	10,3	1,5

SD=Standardabweichung

2.4. Datenaufzeichnung

Bei den polysomnographischen Messungen zur PPAP-Studie wurden folgende Parameter registriert und aufgezeichnet:

2.4.1. Elektrophysiologische Parameter

- Elektroenzephalogramm (EEG) A₂ - C₃ und A₁ - C₄ (Zeitkonstante 0,3 s, Filter bei 70 Hz, Verstärkung 5 μ V/ mm)
- Elektrookulogramm (EOG) (Ableitung 0,5 cm ober- und unterhalb des Epikantus lateralis, linkes Auge gegen A₁ und rechtes Auge gegen A₂, Zeitkonstante \geq 0,3 s., Filter bei 30 Hz, Verstärkung 5 μ V/mm)
- Elektromyogramm (EMG) submental mit 2 Elektroden und tibial mit 2 Elektroden jeweils am Musculus tibialis unterhalb des Fibulaköpfchens (Zeitkonstante \leq 0,1 s, Filter \geq 100 Hz, Verstärkung größer 2 μ V/mm)
- bipolares Elektrokardiogramm (EKG)-Ableitung

Bei allen EEG-, EOG- und EMG (mental)- Ableitungen wurden Ag/AgCl-Elektroden der Firma Picker-Schwarzer verwendet.

2.4.2. Atmungsparameter

- nasaler Atemfluß, gemessen mit einem Nasenthermistor (Zentrales Entwicklungslabor für Elektronik der Universität Marburg) in der Diagnostik-Nacht
- Maskendruck in den Therapienächten über einen Drucksensor Sensym SCX 01DNC (Vertreiber: Sensortechnics in Puchheim)

Die Kalibrierung des Maskendruckes erfolgte über ein Wassermanometer.

- thorakale und abdominelle Atmung durch Induktionsplethysmographie (Respirtrace®, Ambulatory Monitoring, Inc., Ardsley, USA)
- Sauerstoffsättigung durch Pulsoximetrie (BIOX 3700, Ohmeda, Boulder, USA)

2.4.3. Akustische Signale

- Mikrophon für Schnarchtöne (Zentrales Entwicklungslabor für Elektronik der Universität Marburg), welches extern am Hals unterhalb des Kehlkopfes angebracht wurde

2.4.4. Datenaufzeichnung durch Mesam IV

Mesam IV ist ein ambulantes System zur Detektion von SBAS, bestehend aus einem tragbaren Langzeitrecorder zur Registrierung von :

- Herzfrequenz (3 Knopfelektroden)
- Schnarchgeräusch
- Sauerstoffsättigung (Nelcor-Sensor)
- Lagesensor
- Software (Mesam-Soft) zur Datenspeicherung, Datenwiedergabe und Datenanalyse

2.4.5. Darstellung und Aufzeichnung der Parameter

Digitale Aufzeichnung aller Parameter durch das Computerprogramm TOPAS, bei dem eine On-Line-Aufnahme von bis zu 16 Parametern auf einem PC mit A/D Adapter möglich ist. Die Funktion von TOPAS besteht in der :

- Digitalisierung von 1 bis maximal 32 Analogsignalen mit Abtastraten zwischen 25-100 Hz
- Darstellung der Signalkurven auf dem Bildschirm parallel zur Aufzeichnung
- Speicherung der digitalisierten Daten im Standardformat auf der Festplatte
- Archivierung auf magneto-optischen Platten (Optical Disk)

Außerdem erfolgte ein Direktmitschrieb von 8 wählbaren Parametern auf Thermopapier:

1. Ausschrieb zur visuellen Apnoe- und Hypopnoeauswertung sowie zur Auswertung von PLMS (Papiergeschwindigkeit: 1-2 mm/s) mit folgenden Parametern:
 - Maskendruck in den Therapienächten oder Luftfluss in der Diagnostik-Nacht
 - thorakale und abdominelle Atemexkursion
 - Sauerstoffsättigung
 - Schnarchsignal
 - EOG
 - EMG des Musculus tibialis anterior
 - Zeit

2. Ausschrieb zur visuellen Schlafstadienklassifikation nach Rechtschaffen und Kales¹⁰⁰ sowie zur visuellen Arousalauswertung (Papiergeschwindigkeit: 10 mm/s) mit folgenden Parametern:
 - EEG A₂ - C₃ und EEG A₁ - C₄
 - EOG rechtes Auge gegen A₂ und EOG linkes Auge gegen A₁
 - EMG submental
 - EMG des Musculus tibialis anterior
 - Schnarchsignal
 - Zeit

2.4.6. Fragebogen

Der Fragebogen, der aus dreizehn Fragen bestand, wurde nach jeder Behandlungsnacht von den Patienten ausgefüllt (Anhang 8.1.). Nach der zweiten Behandlungsnacht hatte jeder Patient, eine abschließende Frage zur Beurteilung des Behandlungsgerätes der jeweiligen Nacht zu beantworten und ihm wurde die Möglichkeit gegeben, die Geräte beider Nächte zu kommentieren. Die Fragen konnten in Form einer Mehrfachauswahl beantwortet werden und es wurde Wert darauf gelegt, durch einfache Formulierungen die Verständlichkeit zu erhöhen.

2.5. Datenanalyse und Datenauswertung

2.5.1. Atmungsparameter

Die Atmungsparameter wurden anhand der thorakalen und abdominalen Atemexkursionen, des nasalen Atemflusses sowie der Schwankungen der Sauerstoffsättigung visuell ausgewertet. Der Apnoe- und Hypopnoediagnostik lagen folgende Definitionen zugrunde:

Als **Normopnoe** wurde ein Atmungsmuster mit regelmäßiger thorakaler und abdominaler Atmungsbewegung bei gleichbleibender Amplitudenhöhe und konstanter Sauerstoffsättigung beurteilt.

Eine Abnahme des nasalen Flusses $\geq 75\%$ bezüglich der Normalatmung wurde als **Apnoe** gezählt. Die Dauer des Atemstillstandes mußte mindestens 10 Sekunden betragen. Die Apnoen wurden nach der Definition von Guilleminault et al.⁵⁷ erfaßt und klassifiziert.

Eine **Hypopnoe** lag per definitionem dann vor, wenn der Nasenfluß auf Werte zwischen 25 – 50% der Amplitude einer Normopnoe abfiel, die Dauer mindestens 10 Sekunden betrug und gleichzeitig ein Absinken der Sauerstoffsättigung um $\geq 4\%$ verzeichnet werden konnte.

Alle Formen der Apnoen und Hypopnoen sind weiterhin gekennzeichnet durch eine sich anschließende Phase mit konsekutiver Hyperventilation und einer vollständigen Restitution der Sauerstoffsättigung. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurden Apnoen und Hypopnoen zusammengefaßt, und diese aber weiter unterteilt in obstruktive, zentrale und gemischte Atmungsstörungen sowie in Schnarchen mit Arousal. Diese wurden wie folgt definiert:

Als eine **Obstruktion** der oberen Atemwege wurde eine Apnoe oder Hypopnoe mit bestehender thorakaler und abdominaler Atembewegung, die in der Regel asynchron bis komplett gegenläufig verläuft, gewertet.

Eine **zentrale** Atmungsstörung wurde gezählt, wenn entweder eine Apnoe mit fehlender Aktivierung der an der Atmung beteiligten Muskelgruppen oder eine Hypopnoe mit

einer zum Atemfluss synchronen Abnahme der thorakalen und abdominalen Atmungsexkursionen vorlag.

Als **gemischt wurde** eine Atmungstörung dann gewertet, wenn eine zu Beginn längere **zentrale** Phase mit einer folgenden kurzen **obstruktiven** Phase einer Apnoe oder Hypopnoe kombiniert war.

Obstruktives Schnarchen wurde definiert und als solches bewertet, wenn ein inspiratorisches Geräusch auftrat, welches zu Sauerstoffentsättigungen $\geq 4\%$ und Weckreaktionen führte.

Um diese Werte besser vergleichen zu können wurden von der Zahl der obstruktiven, zentralen und gemischten Apnoen und Hypopnoen und der Zahl von Schnarchen mit Arousal Indizes pro Stunde Schlafzeit berechnet. Dabei ging in der Diagnostik-Nacht die gesamte Schlafzeit und bei den beiden Beatmungsnächten nur die Schlafzeit unter effektiven Druck in die Berechnungen ein. Der Respiratory Disturbance Index (RDI) wurde folgendermaßen definiert:

- **Respiratory Disturbance Index (RDI):**

Anzahl der gesamten Atmungsstörungen pro Stunde Schlafzeit (obstruktive, gemischte und zentrale Apnoen und Hypopnoen sowie obstruktives Schnarchen)

2.5.2. Schlafparameter

Die Schlafstadienklassifikation erfolgte durch visuelle Analyse von EEG, EOG und EMG in 30-Sekunden-Fenstern nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales¹⁰⁰. Folgende Schlafzeiten wurden bestimmt:

- die Gesamtschlafzeit (total sleep time, TST) in Minuten und deren prozentualer Anteil an der Bettzeit (Schlafeffizienz)
- die ganze Wachzeit (GW) in Minuten und deren prozentualer Anteil an der Bettzeit
- die Schlafstadien (NREM I-II, NREM III-IV, Stadium REM) in Minuten und deren prozentualer Anteil an der TST

In den beiden Behandlungsnächten erfolgte zusätzlich eine visuelle Analyse der Mikrostruktur des Schlafes. Es wurden die Anzahl der spontanen Arousal und der

Arousal durch periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) ausgezählt. Für die spontanen Arousal wurde ein Index bezogen auf die Gesamtschlafzeit berechnet. Der Arousal- und PLMS-Auswertung lagen folgende Definitionen der American Sleep Disorders Association (ASDA) zugrunde ²:

- **PLMS** sind gekennzeichnet durch das Auftreten repetitiver Muskelzuckungen, die durch das EMG des Musculus tibialis quantifiziert werden, und häufig zu Arousal führen.
- **Arousal** ist definiert als abrupter Wechsel in der EEG-Frequenz, die Theta-, Alpha-Frequenzen und/oder Frequenzen größer als 16 Hz, aber kein Spindeln enthalten kann ². Im REM-Schlaf ist zusätzlich zur Erhöhung der EEG-Frequenz eine Erhöhung des Muskeltonuses (EMG-Kinn) erforderlich. Die Dauer der Frequenzerhöhung mit einer vorausgehenden Schlafphase von mindestens 10 Sekunden muss mindestens 3 Sekunden betragen. Spontane Arousal sind Arousal ohne objektivierbare Ursache, daß heißt die Arousal standen nicht im Zusammenhang mit Atmungsstörungen oder PLMS.

2.5.3 Analyse der effektiven Maskendruckwerte und der Sauerstoffsättigung

Die durch das Programm Topas digitalisierten und aufgezeichneten Werte für Druck und Sauerstoffsättigung wurden bei einer Zeitauflösung von einer Sekunde analysiert. Bei optimaler Druckeinstellung in der PPAP- und CPAP-Nacht wurden ausgewertet:

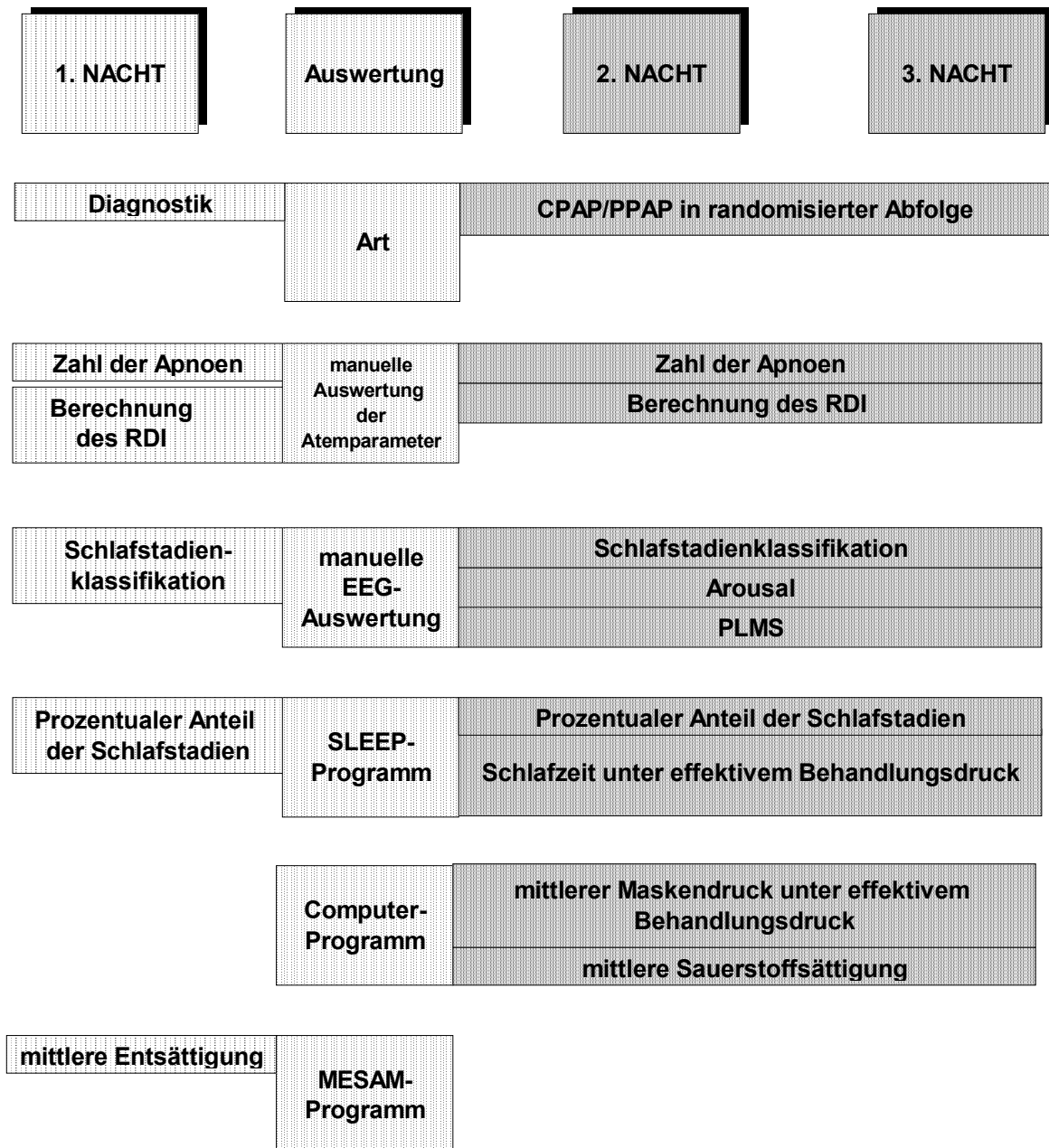
- 1) der mittlere Maskendruck bei effektivem Behandlungsdruck** durch Auswertung des Maskendrucksignals über zwanzig stabile Atemzüge im NREM-Schlaf (NREM II-IV)
- 2) die mittlere Sauerstoffsättigung bei effektivem Behandlungsdruck**

In der Diagnostik-Nacht wurde die mittlere Sauerstoffsättigung der Entsättigungsphasen berechnet. Diese Daten wurden mit der Mesam IV erhoben und durch das Mesam-Programm ermittelt. Das Programm analysiert die Sättigung bei Sättigungsabfällen von unter 4% und mittelt diese Werte. Diese Analyse ergibt einen guten Näherungswert der mittleren Sauerstoffsättigung während der vorwiegend obstruktiven Apnoen und Hypopnoen.

2.5.4. Analyseschema

Dieses Diagramm zeigt die zur jeweiligen Studiennacht zugeordneten Parameter mit der entsprechenden Auswertetechnik.

Abbildung 7: Analyseschema



2.5.5. Statistische Auswertung

1) Untersuchung des Studiendesigns auf Sequenzeffekte

Zur Überprüfung von Sequenzeffekten (Reihenfolgeeffekten) innerhalb des crossover Designs der Studie wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholung durchgeführt. Die Haupteffekte der jeweiligen nichtinvasiven Überdrucktherapie und der Zeit (CPAP bzw. PPAP; erste oder zweite Therapienacht) wurden auf eine signifikante Interaktion hin untersucht (eine signifikante Interaktion der Haupteffekte deutet auf einen Kontext-Effekt und damit auf einen Sequenzeffekt hin).

Die Hauptzielparameter (RDI und mittlere Sauerstoffsättigung unter effektiver Therapie) wurden mit dieser Methode überprüft.

2) Statistische Analyse der Zielgrößen

Es wurden Mittelwert, Standardabweichung und der Median zur Beschreibung der Zielgrößen bestimmt. Zur Überprüfung zweier Stichproben hinsichtlich der zentralen Tendenz wurde je nach Verteilung der Rohdaten ein t-Test für abhängige Stichproben bzw. der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewandt. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde ein alpha von 0,05 festgelegt. Diese Testverfahren wurden sowohl für die Haupt- als auch für die Nebenzielparameter angewandt.

Alle Nebenzielkriterien werden mit inferenzstatistischen Methoden ausgewertet. Die sich hier ergebenden Irrtumswahrscheinlichkeiten dienen jedoch nicht zum Schluss von der Stichprobe auf die Grundgesamtheit, sondern werden als standardisierte Maße für die Sicherheit der beobachteten Effekte interpretiert.

3) Hauptzielparameter

Als wichtigste, die klinische Anwendbarkeit betreffende Parameter wurden der RDI und die mittlere Sauerstoffsättigung bei effektivem Behandlungsdruck festgelegt. Diesbezüglich wurde die PPAP- mit der etablierten CPAP-Therapie mit dem t-Test für abhängige Stichproben verglichen. Alle anderen statistischen Berechnungen (Analyse der Nebenparameter) haben explorativen Charakter.

4) Nebenzielparameter

Zur Charakterisierung des Schlafs und der Druckeinstellung in der CPAP- bzw. PPAP-Nacht wurden folgende Parameter analysiert und zwischen beiden Therapieformen statistisch verglichen:

- die Gesamtschlafzeit (TST)
- die Schlaffeizienz (Quotient TST/Bettzeit in Prozent)
- der prozentuale Anteil der einzelnen Schlafstadien (NREM I-II, NREM III-IV, REM) an der TST
- der Index der spontanen Arousal (bezogen auf die Gesamtschlafzeit)
- der mittlere effektive Maskendruck (MMP)

Bei den PLMS assoziierten Arousal wurde auf die statistische Signifikanzprüfung zwischen beiden Therapienächten aufgrund der sehr kleinen Fallzahl von Patienten mit diesen Arousal verzichtet. Ebenso wurde bezüglich der mittleren subjektiven Einschätzung der Behandlungsqualität und der Nebenwirkungen der jeweiligen Therapie bei im Median übereinstimmenden Einschätzungen im Fragebogen auf eine statistische Signifikanzprüfung verzichtet.

3. Ergebnisse

3.1. Atmungsparameter

3.1.1. Unterscheidet sich der RDI zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie?

Bei den zwölf in dieser Arbeit vorgestellten Patienten wurde in der Diagnostik-Nacht ein mittlerer RDI von $84,4 \pm 47,8$ Ereignissen (n) /h ermittelt. Dieser bestand zu 84% aus obstruktiven, zu 10% aus gemischten Apnoen und Hypopnoen und zu 6% aus Schnarchen mit Arousal (Tabelle 4).

Unter der nasalen Beatmungstherapie kam es im Vergleich zur Diagnostik-Nacht zu einer klinisch relevanten Abnahme des RDI auf $1,6 \pm 2,3$ n/h unter CPAP- und auf $5,3 \pm 8,0$ n/h unter PPAP-Therapie (Tabelle 4; Abb. 8). Insgesamt konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des RDI zwischen der CPAP- und PPAP-Behandlung ermittelt werden (ns). Es zeigte sich keine signifikante Interaktion zwischen der jeweiligen Therapieform (CPAP oder PPAP) und dem Zeitpunkt der Behandlung (erste oder zweite Therapienacht, so daß kein Anhalt für einen Reihenfolgeeffekt besteht.

Abbildung 8:
Graphische Darstellung der Abnahme des RDI unter Therapie

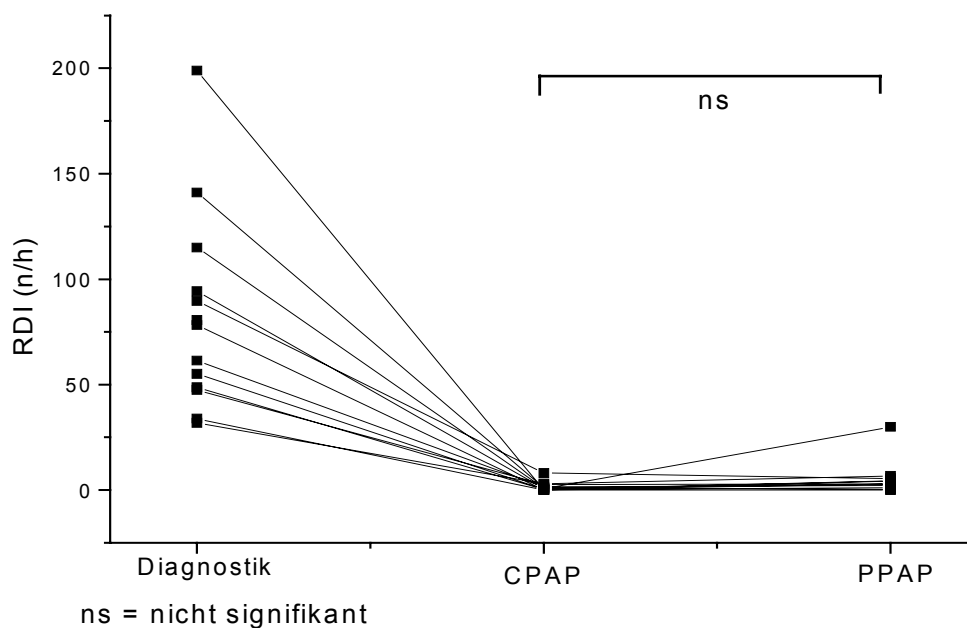


Tabelle 4:
Verteilung der Atmungsstörungen innerhalb der 3 Studiennächte

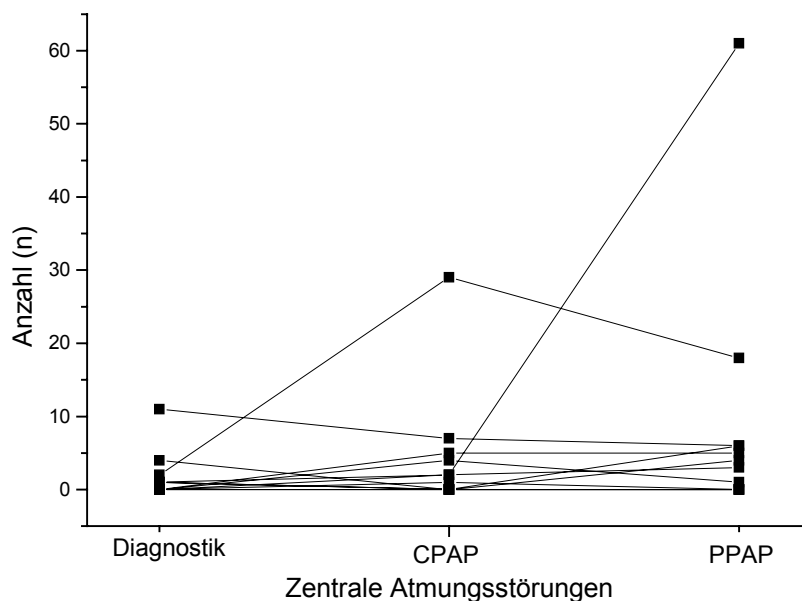
Mittelwert der Apnoen und Hypopnoen/h \pm SD	Diagnostik	CPAP	PPAP
Obstruktive	70,9 \pm 43,7	0 \pm 0	0,12 \pm 0,41
Gemischte	9,3 \pm 17,1	0 \pm 0	0 \pm 0
Zentrale	0,3 \pm 0,6	1,1 \pm 2,3	3,7 \pm 8,4
Schnarchen mit Arousal	3,9 \pm 6,2	0,5 \pm 1,1	1,5 \pm 2,0
RDI (Summe der Mittelwerte/h)	84,4 \pm 47,8	1,6 \pm 2,3	5,3 \pm 8,0

SD=Standardabweichung

Unter der Therapie mit CPAP und PPAP lagen vorwiegend zentrale Apnoen und Hypopnoen vor, während nur vereinzelt noch obstruktive Atmungsereignisse nachzuweisen waren (Tabelle 4). So setzte sich der RDI bei CPAP zu 78% und bei PPAP zu 68% aus zentralen Apnoen und Hypopnoen zusammen. Insbesondere bei zwei Patienten traten zentrale Atmungsstörungen unter der Beatmungstherapie gehäuft auf (Abb. 9).

Der RDI war bei PPAP geringfügig höher als bei CPAP, da unter der PPAP-Therapie mehr zentrale Apnoen und Hypopnoen pro Stunde gezählt wurden (PPAP: $3,7 \pm 8,4$ n/h vs. CPAP: $1,1 \pm 2,25$ n/h). Wie aus Abbildung 8 ersichtlich fand sich ein Außreißer innerhalb des RDI mit einem Wert von 30 n/h bei PPAP. Dieser Patient zeigte 61 zentrale Apnoen und Hypopnoen und trug damit zu einem großen Teil zur Erhöhung des RDI bei PPAP bei (Abb. 8, Abb. 9).

Abbildung 9:
Anzahl der zentralen Atmungsstörungen in der diagnostischen Messung sowie unter CPAP bzw. PPAP



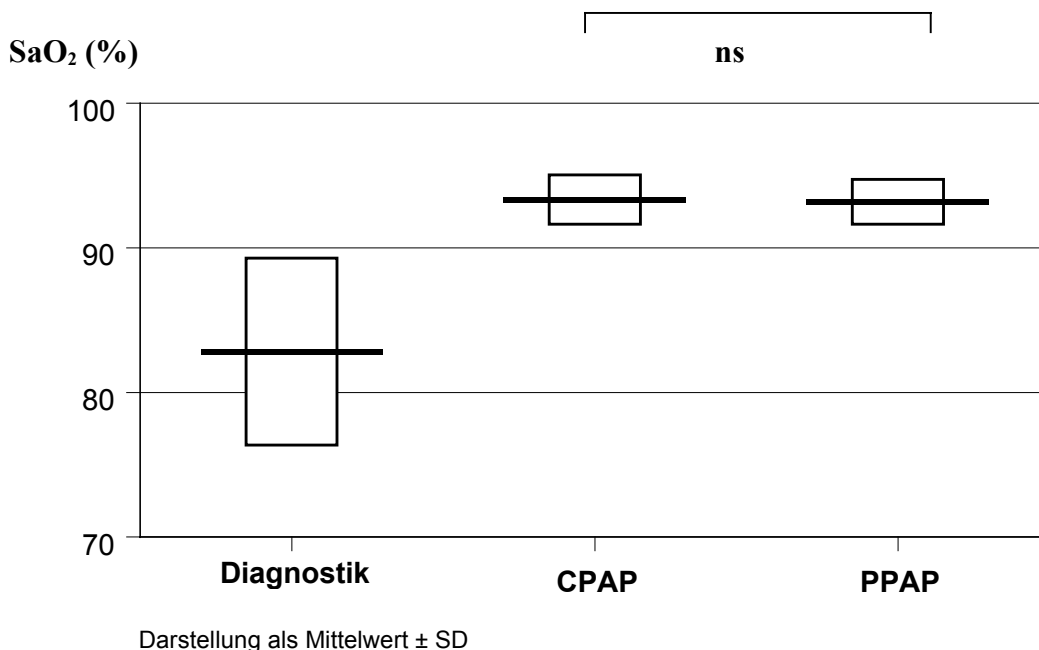
3.1.2. Unterscheidet sich die nächtliche Sauerstoffsättigung bei effektivem Behandlungsdruck zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie?

In der diagnostischen Nacht lag die mittlere Sauerstoffsättigung (SaO_2) während der Entsättigungsphasen bei $82,8 \pm 6,5\%$. Während der vorwiegend obstruktiven Apnoen und Hypopnoen zeigten drei Patienten eine mittlere Sauerstoffsättigung von $< 80\%$. Die verbliebenen neun Patienten wiesen eine mittlere Sättigung von $> 80\%$, aber $\leq 90\%$ auf. Bei effektivem Behandlungsdruck betrug unter der CPAP-Therapie die mittlere SaO_2 $93,4 \pm 1,7\%$ und unter PPAP-Therapie $93,2 \pm 1,6\%$. Bei allen Patienten lag die mittlere $\text{SaO}_2 > 90\%$. Insgesamt zeigte sich eine klinisch relevante Zunahme der Sauerstoffsättigung von der diagnostischen Nacht zu beiden Therapienächten.

Die mittlere SaO_2 bei effektivem Behandlungsdruck unterschied sich zwischen PPAP und CPAP nicht signifikant (ns) (Abb. 10). Es zeigte sich bezüglich der mittleren Sauerstoffsättigung bei effektivem Behandlungsdruck keine signifikante Interaktion zwischen der jeweiligen Therapieform (CPAP oder PPAP) und dem Zeitpunkt der Behandlung (erste oder zweite Therapienacht), so daß kein Anhalt für einen Reihenfolgeeffekt besteht.

Abbildung 10:

Mittlere Sauerstoffsättigung in der diagnostischen Messung sowie bei effektivem Behandlungsdruck mit CPAP bzw. PPAP



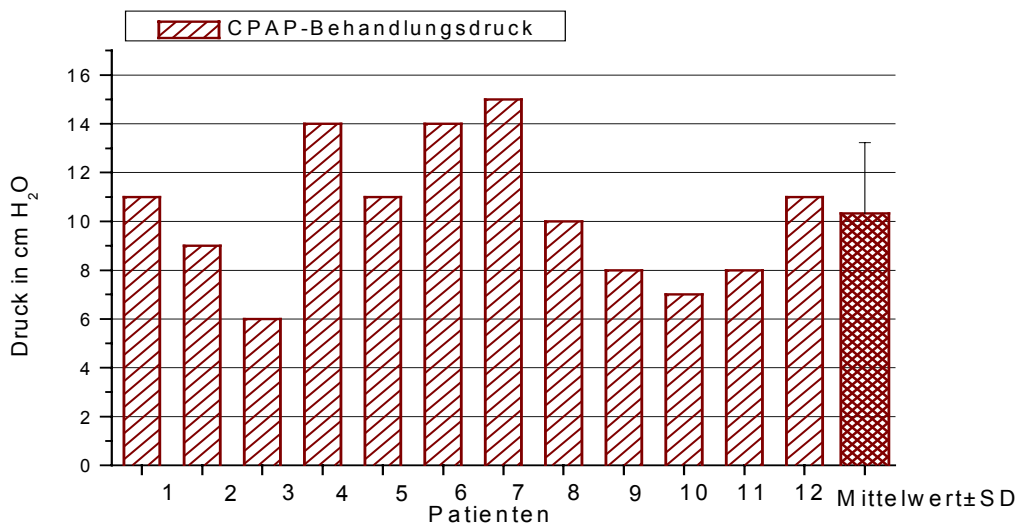
3.2. Effektiver Behandlungsdruck

3.2.1. Wie unterscheiden sich der eingestellte PPAP- und CPAP-Behandlungsdruck voneinander?

CPAP-Behandlungsdruck

Unter effektiver CPAP-Therapie wurde ein mittlerer Behandlungsdruck von $10,3 \pm 2,9$ cmH₂O eingestellt. Bei sieben Patienten wurde ein Behandlungsdruck von ≥ 10 appliziert (Abb. 11).

Abbildung 11:
Individuelle CPAP-Behandlungsdrücke

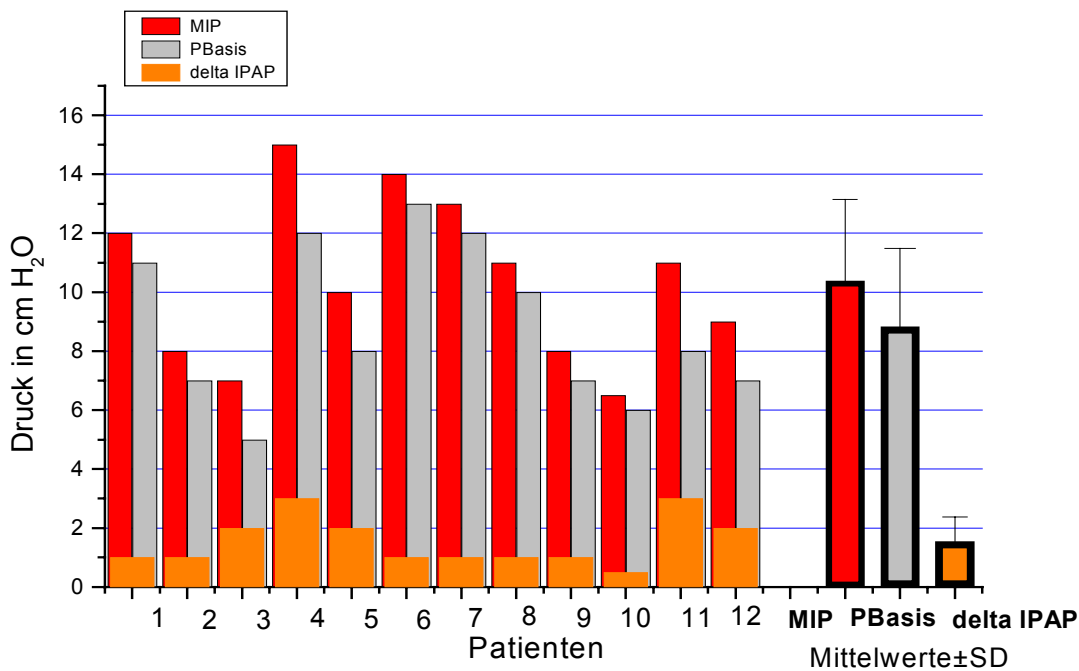


PPAP-Behandlungsdruck

Unter effektiver Therapie wurde ein mittlerer maximaler inspiratorischer Behandlungsdruck (MIP) von $10,4 \pm 2,8$ cmH₂O titriert. Der expiratorische Behandlungsdruck (P_{Basis}), wurde auf einen mittleren Wert von $8,8 \pm 2,7$ cmH₂O eingestellt. Die mittlere Druckdifferenz zwischen eingestelltem MIP und P_{Basis} (Δ IPAP) betrug $1,5 \pm 0,8$ cmH₂O, davon wurde bei sechs der zwölf Patienten eine Δ IPAP von 1 cmH₂O titriert (Abb. 12). Durch die zusätzliche Einstellung der flowabhängigen expiratorischen Druckabsenkung (PR=Pressure Relief) wurde eine weitere Absenkung

des expiratorischen Druckes unterhalb des P_{Basis} -Druckes erreicht. Diese war bei allen Patienten auf einen Wert für das $Gain_{ex}$ zwischen 2,0-2,5 $cmH_2O \cdot s/l$ eingestellt und gewährleistet bei einem physiologischen Spitzenflow von 0,5 l/s einen zusätzlichen, dem expiratorischem Flow angepaßten Druckabfall von maximal 1,0 - 1,25 cmH_2O .

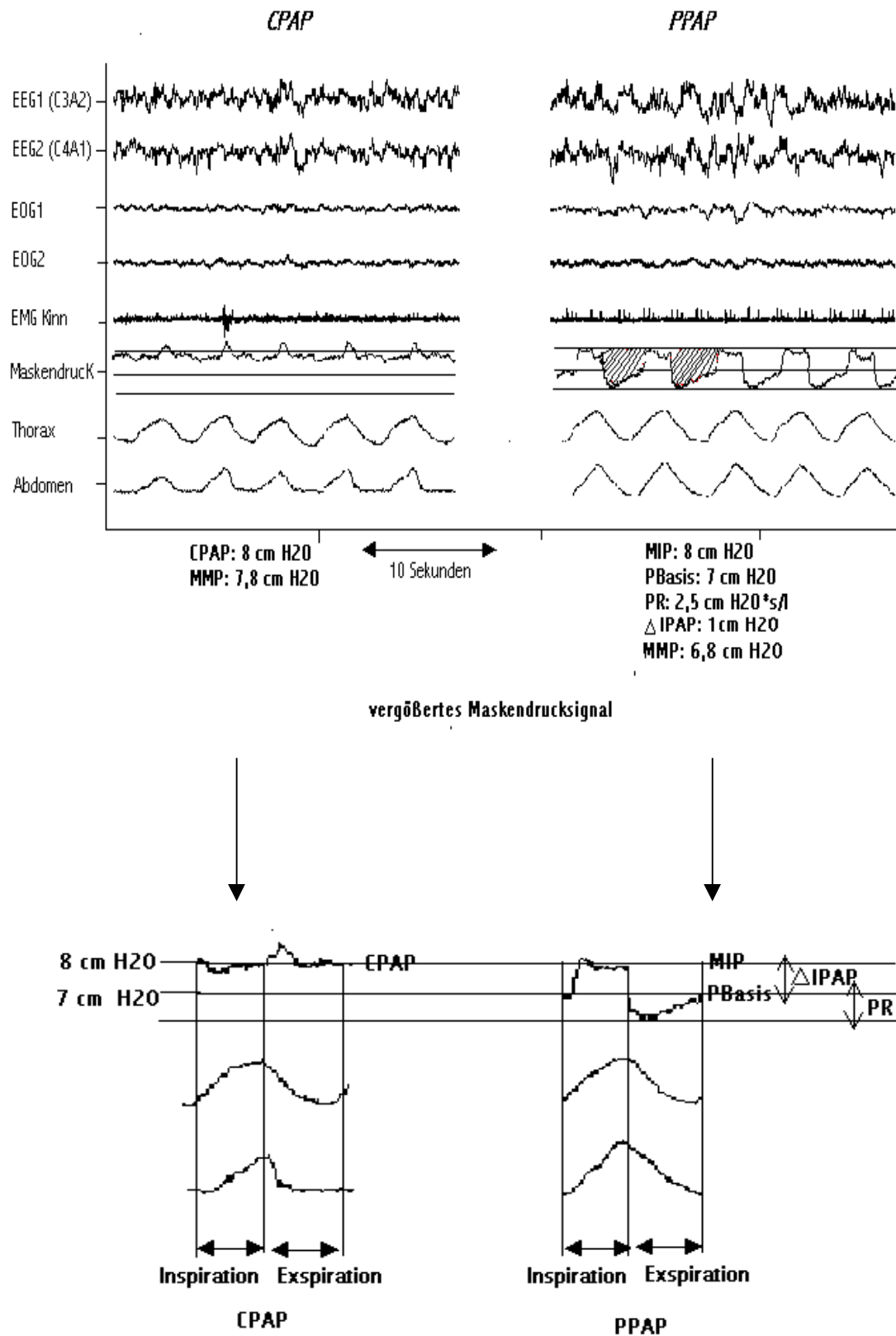
Abbildung 12:
Individuelle PPAP-Behandlungsdrücke



Vergleich des eingestellten CPAP- und PPAP-Behandlungsdruckes

Zunächst soll ein Beispiel (Abb. 13), welches auf der kommenden Seite dargestellt ist, den Vergleich des Behandlungsdruckes zwischen CPAP und PPAP verdeutlichen. Ein effektiver CPAP-Behandlungsdruck von 8 cmH_2O ist appliziert, der Patient atmet regelmäßig und befindet sich im NREM II. Im CPAP-Maskendrucksignal ist ein inspiratorischer Druckabfall zu erkennen, während in der Expiration der Maskendruck ansteigt. Dieses Phänomen kommt durch dynamische Druckschwankungen während eines Atemzyklusses in den Atemwegen bei der CPAP-Therapie zustande.

Abbildung 13:
Polysomnographische Aufzeichnung unter effektivem CPAP- und PPAP-
Behandlungsdruckes bei einem ausgewählten Patienten

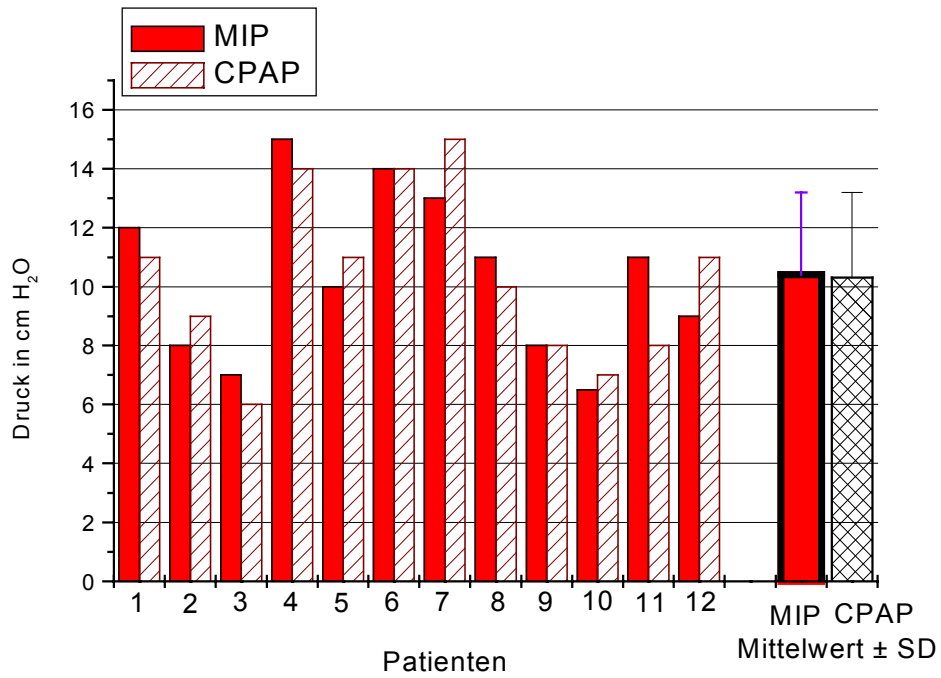
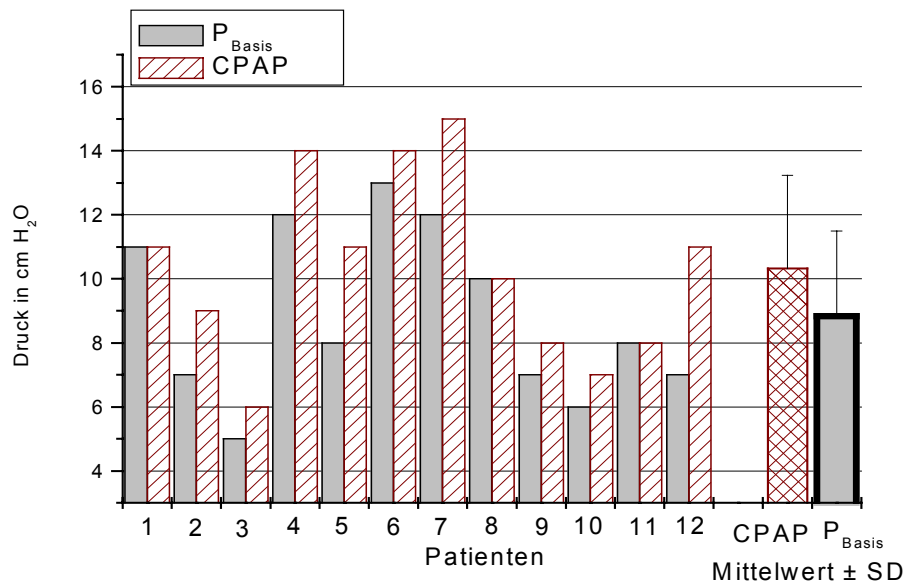


Dagegen steigt bei PPAP der inspiratorische Maskendruck an, gerade wenn der Druck in den Atemwegen negativer wird. In unseren Beispiel wurde ein konstanter maximaler inspiratorischer Druck (MIP) von ebenfalls 8 cmH₂O eingestellt. Während der Expiration ist bei effektivem PPAP-Behandlungsdruck ein Druckabfall im Maskendrucksignal zu erkennen, welcher in der Abbildung durch eine schraffierte Fläche gekennzeichnet ist. Dabei wurde der Basisdruck (P_{Basis}) auf 7 cmH₂O eingestellt, unter den der Maskendruck durch die Einstellung der flowabhängigen expiratorischen Druckabsenkung (PR) auf ein Gainex von 2,5 cmH₂O*s/l weiter abfällt. Dieser Druckabfall erfolgt in der Expiration, wenn der Druck in den Atemwegen ansteigt und ist dem physiologischem Flow angepaßt. In diesem kurzem Ausschnitt (Abb. 13) atmet der Patient regelmäßig bei effektivem PPAP-Behandlungsdruck und befindet sich im NREM II-III.

Der mittlere Maskendruck (MMP) betrug in diesem Beispiel aus Abbildung 13 bei effektivem CPAP-Behandlungsdruck 7,8 cm H₂O und bei effektivem PPAP-Behandlungsdruck 6,8 cmH₂O.

Der MIP des PPAP-Behandlungsdruckes war in der untersuchten Patientengruppe dem CPAP-Behandlungsdruck nahezu identisch, wie aus Abbildung 14 ersichtlich wird. Im Mittel wurde der MIP um $0,04 \pm 1,45$ cmH₂O höher eingestellt als der CPAP-Druck. Dagegen unterscheidet sich der P_{Basis} des PPAP-Behandlungsdruckes deutlich vom CPAP-Behandlungsdruck (Abb. 14). Der P_{Basis} wurde im Mittel um $1,50 \pm 1,30$ cmH₂O niedriger eingestellt als der CPAP-Druck.

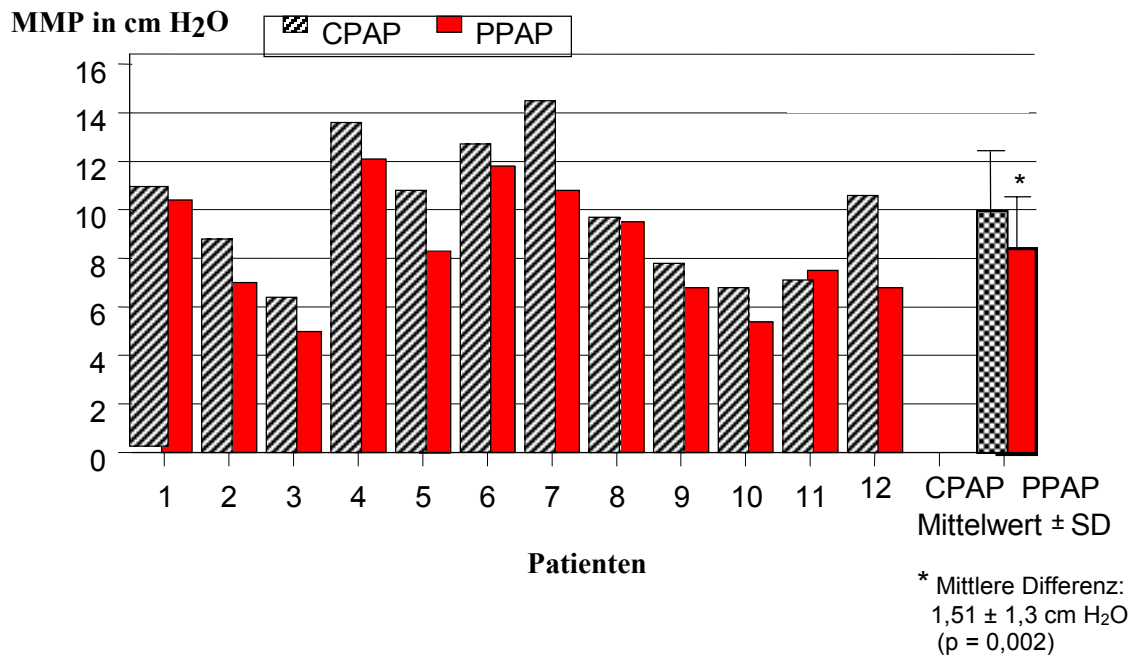
Abbildung 14:
Unterschiede im eingestellten CPAP- und PPAP-Behandlungsdruck



3.2.2. Unterscheidet sich der effektive mittlere Maskendruck (MMP) zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie?

Die Berechnung des mittleren Maskendruckes (MMP) (Methode: 2.5.3.), also des mittleren Druckes über den gesamten Atemzyklus, ergab im Mittel $9,96 \pm 2,70$ cmH₂O bei effektivem CPAP-Behandlungsdruck und $8,45 \pm 2,42$ cm H₂O bei effektivem PPAP- Behandlungsdruck. Die Differenz des mittleren Maskendruckes zwischen CPAP und PPAP von $1,51 \pm 1,30$ cmH₂O ist statistisch signifikant ($p=0,002$).

Abbildung 15:
Mittlerer Maskendruck bei effektiven CPAP- und PPAP-Behandlungsdrücken

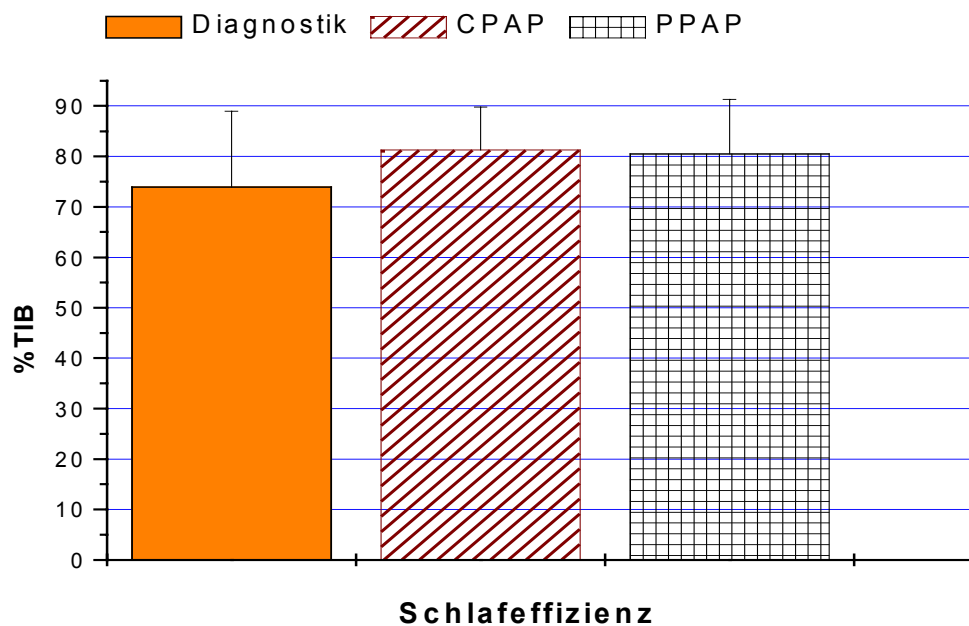


3.3. Schlafparameter

3.3.1. Unterscheiden sich die Schlaffeffizienz und die Gesamtschlafzeit zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie?

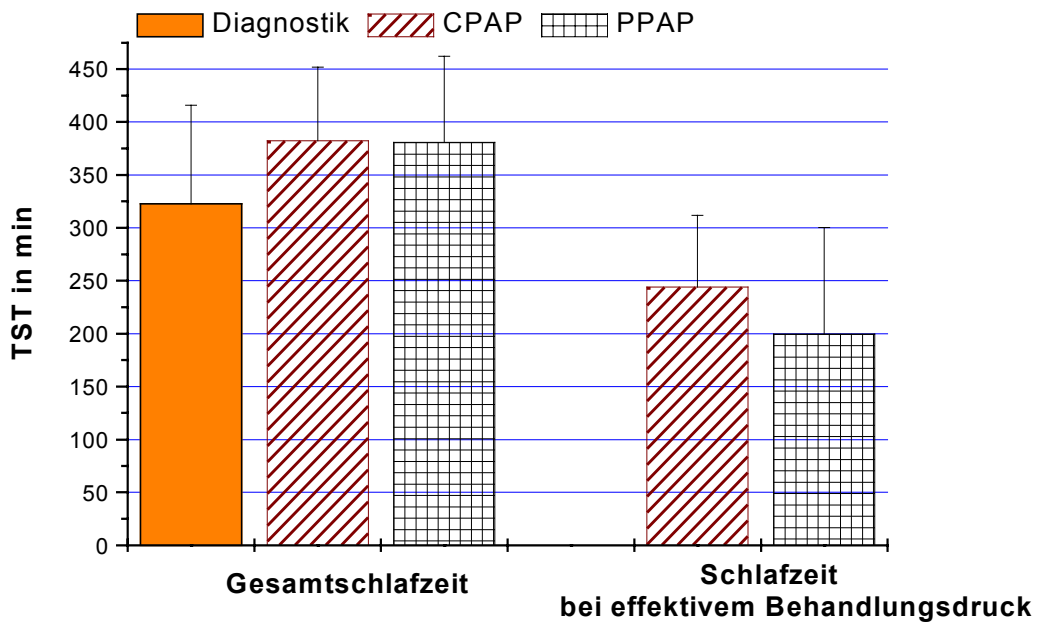
Die Schlaffeffizienz, das heißt, der prozentuale Anteil der Gesamtschlafzeit (total sleep time, TST) an der Zeit zwischen Licht aus und Licht an (TIB), erreichte in der Diagnostik-Nacht einen mittleren Wert von $73,9 \pm 15,1\%$ bei einer Gesamtschlafzeit von $322,6 \pm 93,4$ min. Unter der CPAP-Therapie nahm die mittlere Schlaffeffizienz klinisch relevant auf $81,3 \pm 8,5\%$ bei einer Gesamtschlafzeit von $382,3 \pm 69,6$ min zu, während sie unter PPAP-Therapie ebenfalls klinisch relevant auf $80,5 \pm 10,8\%$ bei einer Gesamtschlafzeit von $380,6 \pm 81,4$ min zunahm (Abb.16). Kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich bezüglich der Schlaffeffizienz und Gesamtschlafzeit zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie (ns).

Abbildung 16:
Schlaffeffizienz (in %TST) vor Therapie sowie zwischen CPAP und PPAP



Die Einstellung eines effektiven Behandlungsdruckes mit CPAP und PPAP nahm einen gewissen Zeitraum der jeweiligen Therapienacht in Anspruch, so daß die mittlere Schlafzeit unter effektiver CPAP- und PPAP-Druckeinstellung deutlich geringer war als die Gesamtschlafzeit (Abb. 17). Die mittlere Schlafzeit unter effektivem Behandlungsdruck betrug $243,8 \pm 68,0$ min bei CPAP und $199,7 \pm 100,5$ min bei PPAP. Somit war diese bei PPAP geringer als bei CPAP, welches auf die komplexere Druckeinstellung bei PPAP zurückzuführen war (Abb.17).

Abbildung 17:
Gesamtschlafzeit vor Therapie sowie mit CPAP und PPAP

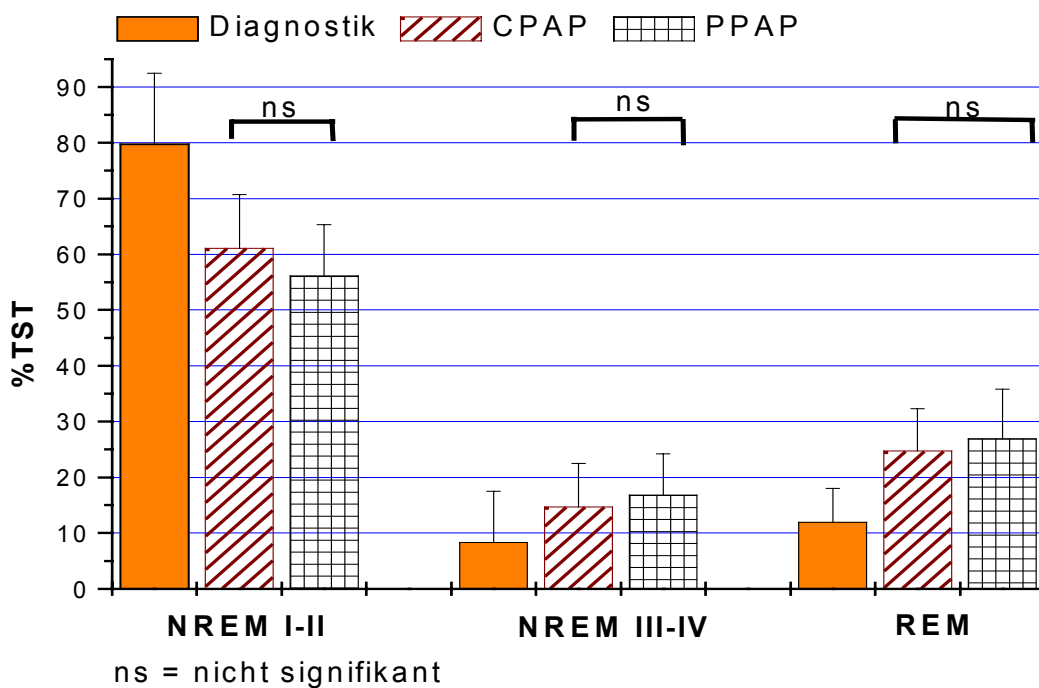


3.3.2. Unterscheiden sich die Schlafstadienanteile zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie?

Der Leichtschlafanteil (NREM I-II) in %TST sank von $79,7 \pm 12,8\%$ in der diagnostischen Nacht auf $61,1 \pm 9,6\%$ unter CPAP-Therapie und auf $56,1 \pm 9,2\%$ unter PPAP-Therapie (Abb. 20). Dagegen erhöhte sich der Tiefschlafanteil (NREM III-IV) in %TST von $8,3 \pm 9,2$ auf $14,7 \pm 7,8$ bei CPAP und $16,8 \pm 7,4$ bei PPAP (Abb. 18). Der REM-Schlafanteil in %TST erhöhte sich von $11,9 \pm 6,1\%$ in der diagnostischen Nacht auf $24,7 \pm 7,6\%$ unter der CPAP-Therapie und auf $26,9 \pm 8,9\%$ unter PPAP-Therapie.

Insgesamt zeigte sich eine klinisch relevante Abnahme des Leichtschlafanteils und eine klinisch relevante Zunahme des Tiefschlafanteils und des REM-Schlafanteils von der diagnostischen Nacht zur CPAP- und PPAP-Therapie. Bezogen auf die Veränderungen der Schlafstadienanteile (NREM I-II, NREM III-IV, REM) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie (ns).

Abbildung 18:
Verteilung der Schlafstadienanteile (in %TST) vor Therapie sowie zwischen CPAP und PPAP

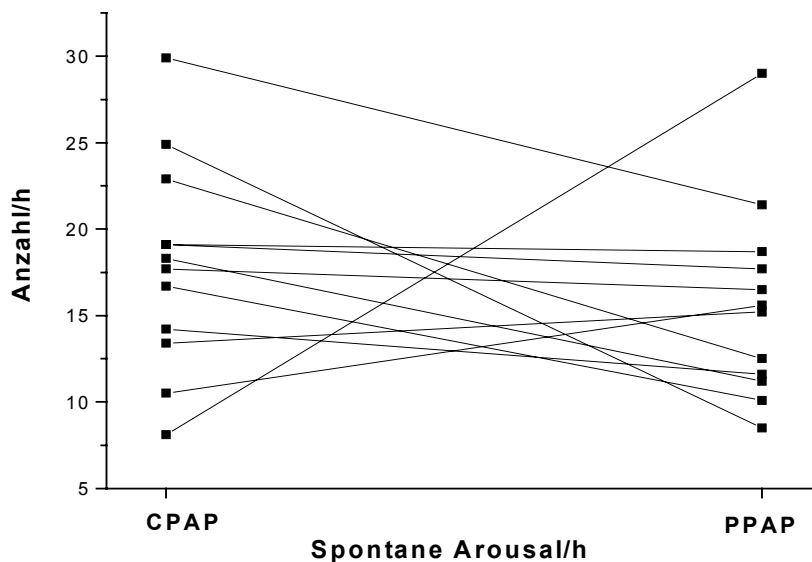


3.3.3. Gibt es Unterschiede im Index der spontanen Arousal zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie?

Arousal, denen keine äußere Ursache wie das Auftreten von Atmungsstörungen und PLMS zuzuordnen ist, werden als spontane Arousal bezeichnet. In der untersuchten Patientengruppe traten unter effektivem CPAP-Behandlungsdruck eine mittlere Anzahl von $65,8 \pm 25,7$ spontanen Arousal auf, das entspricht einem Index von $17,9 \pm 6,1/\text{h TST}$. Unter effektivem PPAP-Behandlungsdruck wurde eine mittlere Anzahl $49,5 \pm 21,8$ spontanen Arousal gezählt, welches einem Index von $15,7 \pm 5,7/\text{h TST}$ entspricht (Abb. 19). Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der mittleren Häufigkeit im Index der spontanen Arousal zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie (ns).

Abbildung 19:

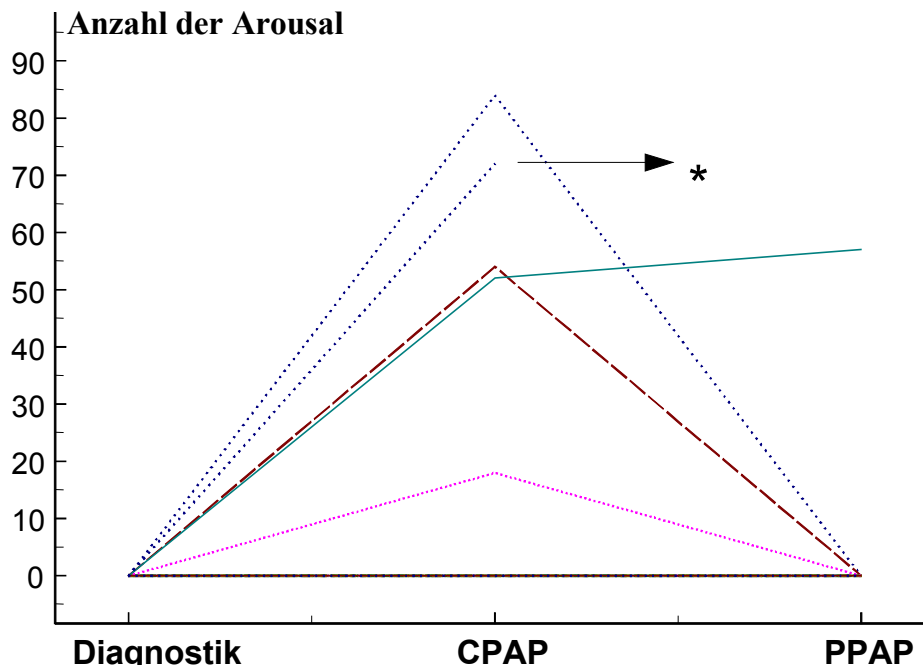
Unterschiede im Index der spontanen Arousal bei effektivem Behandlungsdruck zwischen CPAP und PPAP



3.3.4 Gibt es Unterschiede bei den PLMS assoziierten Arousal zwischen der CPAP-und PPAP-Therapie?

Unter der CPAP-Therapie wiesen fünf Patienten PLMS assoziierte Arousal auf, während nur noch ein Patient mit PPAP etwa die gleiche Anzahl an PLMS assoziierten Arousal wie mit CPAP zeigte (Abb. 20). Von den 5 Patienten konnte ein weiterer Patient aufgrund einer insuffizienten EMG-Aufzeichnung bei PPAP nicht ausgewertet werden. Aufgrund der kleinen Fallzahl von Patienten mit PLMS assoziierten Arousal wurde auf eine statistische Überprüfung verzichtet.

Abbildung 20:
Unterschiede in den Arousal durch PLMS bei effektivem Behandlungsdruck mit CPAP bzw. PPAP bei den fünf Patienten, die unter der Therapie PLMS assoziierte Arousal zeigten



* PLMS-Auswertung nicht möglich

3.4. Gibt es Unterschiede in der subjektiven Beurteilung der CPAP- und PPAP-Therapie?

Von den zwölf Patienten beurteilen sechs Patienten die Therapieform der 2. Therapienacht als subjektiv angenehmer. Nur zwei Patienten entschieden sich für die Therapieform der 1. Nacht. Wiederum vier Patienten fanden keinen Unterschied zwischen den beiden Therapieformen der beiden Behandlungsnächte. Insgesamt entschieden sich sechs Patienten für PPAP und nur zwei Patienten entschieden sich für CPAP. Vier Patienten gaben für keine von beiden Therapieformen eine Präferenz ab (Tabelle 5). Die zwei Patienten, die die Therapie in der 1. Nacht als vorteilhafter beurteilten, entschieden sich für PPAP, während beide Patienten mit der Präferenz für CPAP, die 2. Nacht bevorzugten.

Tabelle 5:

Beurteilung der subjektiv angenehmeren Therapieform im Vergleich zwischen beiden Therapienächten

Patienten	Subjektiv angenehmere Therapienacht	1. Therapie- nacht	Subjektiv angenehmere Therapieform
1	2.	PPAP	CPAP
2	2.	CPAP	PPAP
3	2.	CPAP	PPAP
4	1.	PPAP	PPAP
5	GLEICH	PPAP	GLEICH
6	GLEICH	CPAP	GLEICH
7	GLEICH	PPAP	GLEICH
8	2.	CPAP	PPAP
9	2.	PPAP	CPAP
10	GLEICH	CPAP	GLEICH
11	1.	PPAP	PPAP
12	2.	CPAP	PPAP

Insgesamt zeigten sich anhand der Angaben der Patienten im Fragebogen keine Unterschiede in der mittleren subjektiven Einschätzung der Behandlungsqualität (Tabelle 6). Auf eine Signifikanzprüfung wurde aufgrund übereinstimmender Mediane verzichtet.

Tabelle 6:

Unterschiede in der mittleren subjektiven Einschätzung der Behandlungsqualität zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie anhand der Angaben im Fragebogen

Gestellte Frage	Median der subjektiven Einschätzung	
	CPAP	PPAP
Wie war heute Nacht Ihre Schlafqualität?	gut	gut
Wie beurteilen Sie das CPAP-Gerät der heutigen Nacht?	gut	gut
Wie beurteilen Sie die Nasenmaske der heutigen Nacht	gut	gut
Wie konnten Sie letzte Nacht im Vergleich zur "normalen" Nacht einschlafen?	wie immer	wie immer

Ebenfalls zeigten sich bezüglich der mittleren subjektiven Einschätzung der Nebenwirkungen keine Unterschiede. Es wurde auf eine Signifikanzprüfung aufgrund übereinstimmender Medianwerte verzichtet. Insgesamt war die initiale Nebenwirkungsrate sehr gering.

Tabelle 7:

Unterschiede in der mittleren subjektiven Einschätzung zu den Nebenwirkungen der nasalen Überdrucktherapie anhand der Angaben im Fragebogen

Gestellte Frage	Median der subjektiven Einschätzung	
	CPAP	PPAP
Hatten Sie heute Nacht oder Morgens beim Aufwachen einen trockenen Rachen?	wenig	wenig
Hatten Sie heute Nacht oder Morgens beim Aufwachen eine verstopfte Nase?	wenig	wenig
Leiden Sie heute morgen unter Kopfschmerzen?	wenig	wenig
Hatten Sie heute Nacht Nacht Hustenreiz?	wenig	wenig
Hat die Nasenmaske gedrückt ?	nicht bis wenig	nicht bis wenig
Fühlten Sie sich durch die Druckluft, das Gerät erzeugt, beeinträchtigt?	wenig	wenig
Wie dichtete die Nasenmaske heute Nacht ab?	gut	gut

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methode

Ziel der hier vorgestellten Pilotstudie war es, die Anwendbarkeit von PPAP, einer neuen Form der Applikation erhöhter Atemwegsdrücke, an zwölf Patienten mit OSA zu überprüfen. Primäres Kriterium war die Frage ob PPAP wie CPAP zur Behandlung obstruktiver schlafbezogener Atmungsstörungen eingesetzt werden kann. Diese Untersuchung wurde als randomisierte prospektive einfach blinde crossover Studie durchgeführt. Die klinische Anwendbarkeit von PPAP bezüglich des Therapieeffektes auf die Atmungsstörungen und den Schlaf wurde anhand des RDI, der Sauerstoffsättigung und verschiedenen Schlafparametern im Vergleich zur etablierten CPAP-Therapie überprüft. Der Vergleich der mittleren effektiven Maskendrucke, der Druckeinstellung und der Unterschiede in der subjektiven Beurteilung bezüglich der mittleren Einschätzung der Behandlungsqualität und zu den Nebenwirkungen der Behandlung zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie waren weitere Ziele dieser hier vorgestellten Studie.

Die Pilotstudie zu PPAP wurde von der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg genehmigt und die Auswahl der Patienten erfolgte nach vorgegebenen Kriterien. So wurden nur Patienten im Alter zwischen 18-65 Jahren mit einem RDI > 20 n/h bei eindeutig obstruktiven und gemischten Atmungsstörungen, einem $p\text{CO}_2 < 50$ mmHg, einem $p\text{O}_2 > 65$ mmHg und einem pH-Wert zwischen 7,30-7,50 eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit schweren Grunderkrankungen, um diese Patienten nicht unnötigen Belastungen durch eine noch nicht etablierte Therapie auszusetzen. Weitere Ausschlußkriterien galten nicht, da ein typisches Patientenkollektiv mit mittel- bis schwergradiger OSA untersucht werden sollte. Um mögliche „first night“ oder „second night“ Effekte auf CPAP oder PPAP zu vermeiden, wurde die Studie in Form einer einfach blinden randomisierten crossover Studie durchgeführt.

Die PPAP-Studie wurde im Schlafmedizinischen Labor der Universitätsklinik Marburg, einem von der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM) akkreditierten Labor durchgeführt. Die Polysomnographien wurden standardisiert durchgeführt und entsprachen den von der DGSM erstellten Erfordernissen ³⁵. Jeder Patient wurde

bezüglich der kardiorespiratorischen Polysomnographie mit den gleichen Meßverfahren analysiert, die so auch bei Routineuntersuchungen des Schlafmedizinischen Labors zum Einsatz kommen.

Das Anlegen und die Auswertungen zu den elektrophysiologischen Registrierungen (EEG, EOG, EMG) erfolgte nach einem anerkannten Standard³⁵. Die Registrierungen wurden visuell in 30-Sekunden-Fenstern nach den internationalen Standardkriterien von Rechtschaffen und Kales ausgewertet¹⁰⁰. Die Arousalauswertung erfolgte nach den 3-Sekunden-Kriterien der ASDA (1992)². Nur unter effektivem Behandlungsdruck erfolgte eine Arousalauswertung, da ein Vergleich der Arousal unter optimaler Therapie erfolgen sollte.

Die Atmungsauswertung und die nächtliche Drucktitration erfolgte ebenfalls nach anerkannten Standardkriterien. Apnoen wurden nach der Definition von Guilleminault et al. erfaßt und klassifiziert (1976)⁵⁷. Nur bei Vorhandensein von obstruktiven oder gemischten Atmungsstörungen wurde der CPAP- bzw. PPAP-Druck gesteigert. Der Respiratory Disturbance Index (RDI) wurde aus der Summe der Apnoen und Hypopnoen und anderer obstruktiver Ereignisse pro Stunde Schlafzeit errechnet.

Die CPAP- und PPAP-Druckeinstellung erfolgte in zwei getrennten Nächten. Bei der PPAP-Druckeinstellung wurde zuerst ein effektiver CPAP-Behandlungsdruck eingestellt. Ausgehend von diesem Druck wurde das Pressure Relief (PR) und danach der MIP mit Absenkung des P_{Basis} eingestellt. Eindeutig gestaltete sich die Einstellung des PPAP-Druckes komplexer wie die im Mittelwert um 44,1 min kürzere Schlafzeit unter effektivem Druck bei PPAP zeigt, denn es waren drei Druckkomponenten unabhängig voneinander zu regulieren. Da jeweils nur eine Nacht zur Druckermittlung möglich war, konnte die Druckeinstellung nur zeitlich begrenzt vorgenommen werden. Die Einstellung mit höheren Druckgradienten zwischen In- und Expiration war somit zeitlich nur in geringem Umfang möglich. Insgesamt wäre eine weitere Kontrollnacht mit der jeweiligen Behandlungsmethode bezüglich des effektiven Behandlungsdruckes wünschenswert gewesen, jedoch wegen fehlender Meßkapazitäten war dies nicht möglich.

Regelmäßig erfolgte eine Kontrolle der Übereinstimmung von eingestellten Druckwerten mit den Maskendruckwerten. Die Kontrolle der Maskendruckwerte wurde mit einem Wassermanometer vorgenommen. Bei Nichtübereinstimmung wurde das Maskenleck korrigiert. Zudem wurde zu den eingestellten effektiven Behandlungsdruckwerten der mittlere effektive Maskendruckwert über 20 stabile

Atemzüge im NREM II-IV computergestützt berechnet, mit dem Ziel so mögliche Maskenleckagen mit zu erfassen, und dadurch insgesamt einen besseren Vergleich der PPAP- mit der CPAP-Druckeinstellung zu ermöglichen.

Die Sauerstoffsättigung wurde computergestützt ausgewertet. Dabei wurde die Sauerstoffsättigung unter effektivem Behandlungsdruck und die mittlere Sauerstoffsättigung der Entsättigungsphasen in der diagnostischen Nacht ermittelt.

Alle Patienten füllten nach den Behandlungsnächten einen Fragebogen zur Beurteilung der nasalen Beatmungstherapie aus. Dies diente der Beurteilung der Zufriedenheit mit der Beatmungstherapie und der Erfassung von auftretenden Problemen. Eine abschliessende Frage zur subjektiv angenehmeren Therapie wurde von den Patienten beantwortet werden, um eine Einschätzung der bevorzugten Behandlung zu erhalten. Allerdings wurden die Patienten in den Beatmungsnächten erstmals mit der nasalen Überdrucktherapie konfrontiert, wodurch eine differenzierte Betrachtungsweise der jeweiligen Behandlungsform, wie sie CPAP-Kontrollpatienten hätten leisten können, nur mit Einschränkungen möglich war. Der erhöhte Schlafdruck infolge des Tiefschlaf- und REM-Reboundeffektes in den ersten Behandlungsnächten kann eine differenzierte Einschätzung erschweren. Eventuelle Probleme der Patienten mit der jeweiligen Behandlung könnten zunächst unerkannt bleiben. Der Fragebogen mit der subjektiven Beurteilung stellte aufgrund dieser geschilderten Einschränkungen eine Momentaufnahme der Zufriedenheit der Patienten in den ersten beiden Beatmungsnächten dar. Eine Schlußfolgerung auf weitere Nächte ist nicht ohne weiteres möglich. Zur differenzierten Einschätzung der Patientencompliance und der subjektiv vorteilhafteren Therapie sowie auch der Effektivität der PPAP-Therapie wäre ein anderes Studiendesign und ein größeres Patientenkollektiv erforderlich gewesen, diese Frage stand jedoch nicht im Vordergrund bei unserer Studie.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, daß diese Studie zur Überprüfung der Anwendbarkeit einer neuen Form der nasalen Überdruckbeatmung (PPAP) gemäß internationalen Standards und den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM) durchgeführt wurde. Die benutzte Methodik erlaubte es die gestellten Fragen eindeutig zu beantworten.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

Sowohl CPAP als auch BIPAP sind effektive Therapieformen der OSA und werden von der Mehrheit der Patienten gut toleriert. Bisher war es aber mit keiner Form der nasalen Überdrucktherapie möglich, einen über einen Atemzyklus möglichst minimalen Druck zur Überwindung des Kollapses der oberen Atemwege zu verabreichen. PPAP ermöglicht über eine flowabhängige Steuerung, den Druck den dynamischen Kollapskräften besser anzupassen und damit variabel von Atemzyklus zu Atemzyklus in Inspiration und Expiration den Druck zu reduzieren. Diese randomisierte crossover Studie ist die erste mit klinischen Resultaten der PPAP- versus CPAP-Therapie.

4.2.1. Atmungsparameter

Zahlreiche Studien belegen den therapeutischen Effekt der CPAP-Therapie^{8,117} und der BIPAP-Therapie¹⁰⁸ bei Patienten mit OSAS. Unsere Studie konnte zeigen, daß PPAP wie CPAP therapeutisch gut geeignet ist, die obstruktiven Apnoen und Hypopnoen nahezu zu eliminieren.

Der RDI verringerte sich von 84,4 n/h auf 1,6 n/h unter CPAP- und 5,3 n/h unter PPAP-Therapie, wobei unter beiden Therapieformen noch vereinzelt Schnarchen mit Arousal und zentrale Atmungsstörungen vorkamen. Insgesamt zeigte sich eine klinisch relevante Abnahme des RDI von der Diagnostik-Nacht zu den Behandlungsnächten. Zwischen CPAP und PPAP bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Der noch gering erhöhte RDI setzte sich zu 78% unter der CPAP-Therapie und zu 68% unter der PPAP-Therapie aus zentralen Atmungsstörungen zusammen. Bei Betrachtung des Mittelwertes der zentralen Atmungsstörungen zeigte sich eine leichte, aber nicht relevante Zunahme dieser Atmungsstörungen unter der Beatmungstherapie. Einige Patienten zeigten neu auftretende zentrale Apnoen, bei zwei Patienten waren diese unter der CPAP- bzw. PPAP-Therapie besonders ausgeprägt. Insbesondere diese zwei Patienten trugen zur Erhöhung des Mittelwertes der zentralen Atmungsstörungen und damit auch des RDI unter der nasalen Überdrucktherapie bei. Wie auch schon Marrone et al.⁷⁹ nachwiesen, traten diese vor allem im „Leichtschlaf“ auf. Wahrscheinlich tragen Adaptationsstörungen zu diesen Ereignissen bei, da den kurzen zentralen Apnoen häufig Arousal verbunden mit Hyperventilationen vorausgehen, so daß es dann kompensatorisch nach der Hyperventilationsphase zum Aussetzen der Atmung kommt.

Diskutiert werden auch Störungen in der Atmungskontrolle infolge der Verringerung des Atemantriebes gerade im Schlaf-Wach-Übergang.

Bei einem Patienten mit extremer Obesitas (BMI=44,3) wurde ein RDI von 30 n/h unter der PPAP-Therapie ermittelt, der durch repetitive Sequenzen von Hyperventilationen und folgenden zentralen Apnoen im Leichtschlaf und im Schlaf-Wach-Übergang zustande kam. Der zusätzliche ventilatorische Effekt des Δ IPAP verbunden mit einer instabilen Atmungskontrolle könnten zu diesen repetitiven zentralen Ereignissen beigetragen haben. Ein weiterer Patient zeigte vermehrte zentrale Atmungsstörungen sowohl unter CPAP als auch PPAP, so daß kausal noch andere Mechanismen am Entstehen der zentralen Atmungsstörungen beteiligt sein müssen als der zusätzliche ventilatorische Effekt durch PPAP.

Es wurde berichtet, daß auch repetitive Episoden zentraler Atmungsstörungen mit CPAP erfolgreich therapiert werden können ⁶². Bei diesen ist eine obstruktive Genese anzunehmen, durch die die Atmung reflektorisch inhibiert wird. Anhand dieser zitierten Studienergebnisse wird klar, daß die Pathogenese der zentralen Atmungsstörungen möglicherweise sehr variabel ist.

Die durch die Atmungsstörungen ausgelösten konsekutiven Sauerstoffentsättigungen betrugen im Mittel 82,8% und wurden unter effektivem Druck beseitigt. Die mittlere Sauerstoffsättigung (SaO_2) war mit 93,4% unter CPAP- und 93,2% unter PPAP-Therapie klinisch relevant höher als die mittlere SaO_2 während der Atmungsstörungen. Bei allen Patienten lag die SaO_2 unter Therapie >90%, und es waren bezogen auf die Mittelwerte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen CPAP und PPAP feststellbar.

Die Ergebnisse bezüglich des RDI und der Sauerstoffsättigung zeigen, daß die nasale Applikation erhöhter Atemwegsdrücke durch CPAP oder PPAP zu einer sicheren Beseitigung nahezu aller Atemstillstände bei rein obstruktiver und gemischter Schlafapnoe führt und nahezu physiologische Sättigungswerte wiederhergestellt werden.

4.2.2. Effektiver Behandlungsdruck

Trotz der nachgewiesenen Effektivität der CPAP-Therapie werden von ca. 5% der Patienten hohe Expirationsdrücke nicht toleriert^{5,106,110} und in objektiven Messungen zur Compliance zeigten sich im Gegensatz zu subjektiven Befragungen deutlich niedrigere Werte. Des weiteren kann es zu gefährlichen Hypoxämien trotz „effektiver“ Druckeinstellung besonders bei OSA-Patienten mit restriktiven oder obstruktiven Lungenerkrankungen kommen⁷⁰. Ebenfalls unter CPAP-Therapie sind gefährliche Senkungen des Herzzeitvolumens und ungünstige Effekte auf das kardiovaskuläre System beschrieben worden^{9,64,111}. Auch über eine Zunahme des endexpiratorischen Lungenvolumens unter der CPAP-Therapie wurde berichtet^{33,127}. Als verantwortlich in diesem Zusammenhang werden die hohen expiratorischen Drücke angesehen. Die Funktionen von PPAP sollen dazu beitragen oben genannte Nebenwirkungen zu verringern.

PPAP ist eine neuartige Form der druckunterstützten Beatmung durch die flowabhängig sowohl in der Inspiration als auch in der Expiration eine „wellenförmige“ Druckkonfiguration mit Erreichen eines maximalen und minimalen Spitzendrucks appliziert werden kann, ohne das wie bei BIPAP nach dem Alles- oder- Nichts- Prinzip ein konstanter Plateaudruck appliziert wird. PPAP paßt sich somit der Variabilität der Atmung deutlich besser an.

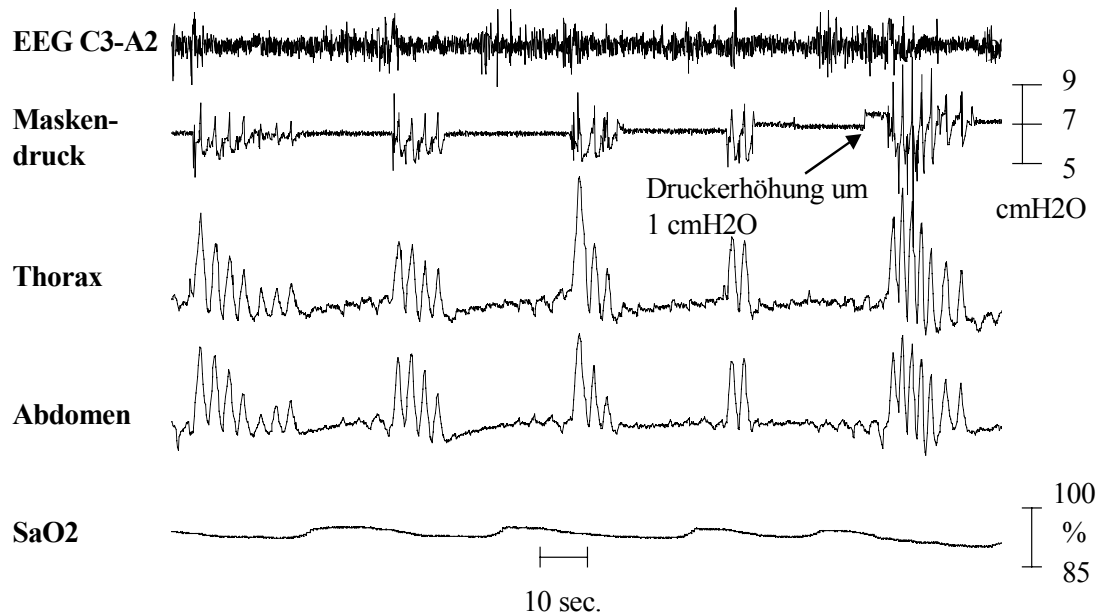
Durch die Einstellung eines Druckgradienten zwischen In- und Expiration (Δ IPAP) durch Absenkung des P_{Basis} mit synchroner Einstellung eines MIP und der flowabhängigen expiratorischen Druckabsenkung (PR) bei PPAP konnte eine statistisch signifikante Verringerung ($p=0,002$) des mittleren Maskendruckes von $1,51 \pm 1,30$ cmH₂O (PPAP: $8,45 \pm 2,42$ cmH₂O; CPAP: $9,96 \pm 2,70$ cmH₂O) gegenüber CPAP bei vergleichbarer Effektivität erzielt werden. Somit erfuhren die Patienten eine Druckminderung über den gesamten Atemzyklus bei effektiver Behandlung der Atmungsstörungen unter der PPAP-Therapie.

Im Vergleich zu CPAP unterschied sich der MIP nur um $0,04 \pm 1,45$ cmH₂O vom eingestellten CPAP-Druck (MIP: $10,38 \pm 2,77$ cmH₂O; CPAP: $10,33 \pm 2,90$ cmH₂O) während der P_{Basis} ($8,83 \pm 2,66$ cmH₂O) im Mittel um $1,50 \pm 1,30$ cmH₂O niedriger lag. Das MIP-Level musste somit bei PPAP nicht höher eingestellt werden als der CPAP-Druck, um die inspiratorisch wirkenden Kollapsdruck zu kompensieren. Dieser Sachverhalt verbunden mit der „wellenförmigen“ Druckkonfiguration beweist die

Effektivität von PPAP. Die Ähnlichkeit von CPAP- und inspiratorischem Druck-Level konnten schon Sanders et al. in einer ähnlichen Studie beim Vergleich von CPAP und BIPAP bei der Behandlung von 13 OSA-Patienten zeigen¹⁰⁸.

Sanders et al. konnten in dieser Studie ebenfalls nachweisen, daß die Anwendung eines Druckgradienten zwischen Inspiration und Expiration bei der Behandlung der OSA gerechtfertigt ist, und somit die inspiratorisch wirksamen Kollapskräfte größer sein müssen als in der Expiration¹⁰⁸. Diese dynamischen Kräfte sind Ausdruck eines physiologischen Druckgradienten zwischen dem normalem Atmosphärendruck in den oberen Atemwegen und den dazu von der Atmungsmuskulatur generierten negativeren intrapulmonalem Druck in der Inspiration. Der Gradient führt zum Ansaugen der Atemluft und kann zum Kollaps der oberen Atemwege beitragen. Der MIP kann den Kollapsdruck mit einem ihm entgegengesetzten positiven Druck nur dann kompensieren, wenn die oberen Atemwege endexpiratorisch zumindestens partiell geöffnet sind, da zur Triggerung des MIP ein minimaler inspiratorischer Flow notwendig ist. Die Dysfunktion der Nichttriggerung des MIP ausgelöst durch obstruktive Apnoen konnten wir ebenfalls bei einigen Patienten bei noch ineffektiven P_{Basis} -Drücken beobachten (Abb. 21). In der Abbildung 21 sind mehrere Atempausen (Apnoen) erkennbar, bei der noch geringe thorakale und abdominelle Atembewegungen zu erkennen sind. Auf die Apnoe folgt eine Weckreaktion (Arousal) mit konsekutiver Hyperventilation. Im Maskendrucksignal sind keine Schwankungen erkennbar, das heißt, daß bei vorhandenen thorakalen und abdominellen Atemanstrengungen ein vollständiger Verschuß der oberen Atemwege vorliegen muß. PPAP ist eine flowgetriggerte druckunterstützte Form der Applikation erhöhter Atemwegsdrücke, bei der ein geringer inspiratorischer Flow zur Auslösung des inspiratorischen Druckes erforderlich ist. Bei dem vorliegenden expiratorischen Verschuß der oberen Atemwege fehlt in der frustranen Inspiration der Inspirationsfluß und somit die Auslösung des Inspirationsdruckes. Für seine Auslösung ist zumindestens eine partielle Öffnung der Atemwege in der Expiration erforderlich. Therapeutische Konsequenz ist die Anhebung des expiratorischen Druckes, bei PPAP des P_{Basis} (Abb.21).

Abbildung 21:
Polysomnographische Aufzeichnung eines Patienten unter PPAP-Therapie mit noch ineffektiver Druckeinstellung



Daher leiten sich auch unterschiedlichen Funktionen des MIP (IPAP bei BIPAP) und des P_{Basis} ab. Der MIP kann somit schon endexpiratorisch bestehende Okklusionen nicht eliminieren und beseitigt partielle Verengungen der oberen Atemwege wie Hypopnoen und Schnarchen. Demgegenüber hält der P_{Basis} die oberen Atemwege endexpiratorisch offen und beseitigt statische Kräfte. Diese sind von der Struktur und dem Muskeltonus der oberen Atemwege sowie von der Körperlage abhängig. Je nach den zugrundeliegenden Atmungsstörungen wurde entweder der MIP oder der P_{Basis} angehoben, so daß zumindestens eine Druckdifferenz von 1 cmH₂O erhalten blieb.

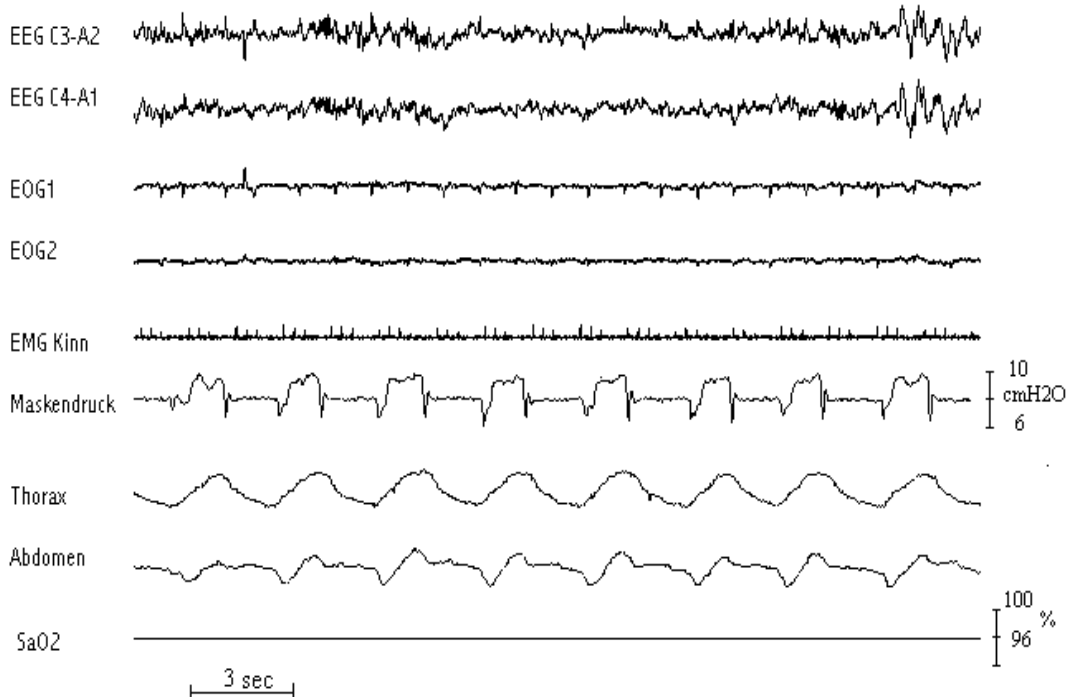
In der Studie von Sanders et al. konnten bei den meisten Patienten größere Druckdifferenzen im Behandlungsdruck zwischen In- und Expiration eingestellt werden¹⁰⁸. Diese Ergebnisse konnten wir nicht bestätigen, wobei es uns nicht gelang über einen längeren Zeitraum größere effektive Druckdifferenzen mit einem geringeren P_{Basis} -Level einzustellen. Der P_{Basis} -Druck konnte nicht weiter abgesenkt werden, da möglicherweise die Kollapssibilität der oberen Atemwege in der Inspiration nur geringfügig höher ist als in der Expiration.

Diese Studie zeigt, daß durch die Anwendung von PPAP mit Einstellung eines Druckgradienten zwischen In- und Expiration und der flowabhängigen expiratorischen Druckabsenkung (PR), die Behandlungsdrücke gegenüber CPAP bei der Therapie der OSA reduziert werden können. Gerade bei OSA-Patienten mit hohen CPAP-Behandlungsdrücken und mit Ausatemungsproblemen unter der CPAP-Therapie könnte aufgrund der Reduktion der Behandlungsdruckes und dem „wellenförmigen“ Druckverlauf durch PPAP die Akzeptanz der Therapie verbessert werden. Zudem zeigen Erfahrungen mit BIPAP, daß es durch die Anwendung eines Druckgradienten zwischen in- und expiratorischem Behandlungsdruck infolge der inspiratorischen Druckunterstützung zu einer Verringerung der aufzubringenden Atemarbeit kommt, und somit diese Therapie von einigen Patienten als angenehmer empfunden wird. Im Gegensatz zu unseren Annahmen konnten Reeves-Hoche et al. bezüglich der Akzeptanzverbesserung in einer Studie an 62 OSA-Patienten, von denen randomisiert 26 BIPAP und 36 CPAP erhielten, mittels BIPAP keine Erhöhung der täglichen Nutzungszeit nachgewiesen werden (CPAP: 5,0 h vs. BIPAP: 4,9 h) ¹⁰¹.

In Bezug auf das kardiovaskuläre System konnten Becker et al. an OSA-Patienten sowohl unter CPAP- wie unter BIPAP-Therapie bei höheren Behandlungsdrücken einen Abfall des Herzzeitvolumens (HZV) nachweisen ⁹, so daß auch durch die Anwendung von PPAP bei höheren Behandlungsdrücken ein Abfall des HZV wahrscheinlich ist. Jedoch sind durch die Reduktion im Behandlungsdruck unter der PPAP-Therapie gegenüber der CPAP-Therapie positive Effekte auf das HZV gerade bei hohen Behandlungsdrücken bei der Anwendung von PPAP im Vergleich zu CPAP denkbar.

Über die klinische Bedeutung und Förderung der Akzeptanz durch die Anwendung von PPAP, welches mit dem „wellenförmigen“ Druckverlauf innerhalb eines Atemzyklus und der von Atemzug zu Atemzug angepaßten Druckabsenkung mehr Komfort gegenüber CPAP und BIPAP bietet, sind weitere Studien erforderlich, die sich mit der Patientencompliance und den Auswirkungen der längerfristigen PPAP-Therapie auf die Atemmechanik und das kardiovaskuläre System beschäftigen.

Abbildung 22: Polysomnographische Aufzeichnung unter PPAP bei Expiration durch den Mund. Durch den fehlenden expiratorischen Flow wird das PR nicht genutzt.



In seltenen Fällen wurde der Komfort, den PPAP mit der zusätzlichen expiratorischen Druckabsenkung (PR) bietet, aufgrund eines expiratorischen Mundlecks nicht appliziert (Abb. 22). Auf der Abbildung 22 ist zu erkennen, daß der expiratorische Druck nicht unterhalb des P_{Basis} abgesenkt wurde und der Druckverlauf einem BIPAP-Modus ähnlich war. Bei allen Patienten wurde PPAP über eine Nasenmaske appliziert, und es konnte von dem PPAP-Gerät nur der nasale Flow gemessen werden. Einige Patienten hatten vor allem während der Ausatmung Mundlecks, das heißt sie atmeten über den Mund aus. So wurde von dem PPAP-Gerät die Expiration nicht erkannt. Die flowabhängige expiratorische Druckabsenkung, das Pressure Relief (PR), wurde in diesen Fällen nicht vorgenommen.

4.2.3 Schlafparameter

Nicht alle der 12 Patienten zeigten unter der nasalen Überdrucktherapie eine verbesserte Schlafeffizienz, trotzdem war diese im Mittel bei CPAP und PPAP klinisch relevant erhöht. Die leichte Verbesserung der Schlafeffizienz von $73,9 \pm 15,1\%$ auf $81,3 \pm 8,5\%$ erreichte aber noch nicht physiologische Werte, welche auf eine noch nicht optimale Adaptation an die Therapie und die in der ersten Nachthälfte vorhandenen obstruktiven Atmungsstörungen mit der notwendigen Drucktitration zurückzuführen waren. Als physiologisch diesbezüglich gelten nach Carskardon et al. Werte für die Schlafeffizienz um die 95%²⁵. Demgegenüber zeigte eine Untersuchung der Marburger Arbeitsgruppe an 24 männlichen Probanden (Alter: $30,7 \pm 3,3$) eine Schlafeffizienz von $86,5 \pm 8,8\%$ ³². Der Vergleich dieser Daten der Marburger Arbeitsgruppe mit der Schlafeffizienz der hier vorgestellten Studie unter CPAP- und PPAP-Behandlung zeigt, daß die Schlafeffizienz unter der Beatmungstherapie der Schlafeffizienz junger gesunder Probanden sehr nahe kommt. Wahrscheinlich beeinflußt die Untersuchung in Form einer kardiorespiratorischen Polysomnographie in ungewohnter Umgebung die Schlafquantität. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muß darauf hingewiesen werden, daß anhand der Gesamtschlafzeit nicht uneingeschränkt auf die Erholungsfunktion des Schlafes rückgeschlossen werden kann. Wichtiger ist die Normalisierung der Quantität und Qualität der einzelnen Schlafphasen und der daraus resultierenden Wiederherstellung der Schlafrhythmik.

So kam es durch die Atmungsstörungen in den Nächten ohne Therapie zu einem von Arousal fragmentierten sehr hohen Anteil von „Leichtschlaf“ (NREM I-II) mit einem prozentualen Anteil von $79,6 \pm 12,8\%$ an der TST. Die repetitiven Arousal verhinderten ein Eintreten in den „Tiefschlaf“ (NREM III-IV), der nur $8,3 \pm 9,2\%$ TST betrug, und führten zu einer Reduktion des REM-Schlafes mit einem Anteil von $11,9 \pm 6,1\%$ an der TST. Dieser hohe Anteil an „Leichtschlaf“ verringerte weniger die Schlafeffizienz, ist aber Ausdruck der zerstörten physiologischen Schlafarchitektur, deren Wiederherstellung mit Beseitigung der obstruktiven Atmungsstörungen für die entmüdende Funktion des Schlafes bedeutsamer zu sein scheint.

Nachgewiesen wurde eine klinisch relevante Reduktion des „Leichtschlafes“ auf $61,1 \pm 9,6\%$ TST unter der CPAP-Therapie und auf $56,0 \pm 9,2\%$ TST unter der PPAP-Therapie. Kein signifikanter Unterschied bezüglich des Schlafstadiums NREM I-II konnte zwischen CPAP und PPAP nachgewiesen werden. Diese Reduktion des

„Leichtschlafes“ ist kongruent mit anderen wissenschaftlichen Studien an Patienten mit OSAS unter der CPAP-Therapie, in denen die Reduktion teilweise auch noch deutlicher ausfiel ^{31,63}. Möglicherweise waren die Ergebnisse diesbezüglich nicht so deutlich, weil gerade zu Beginn der Nacht der Behandlungsdruck noch suboptimal war. Jedoch entsprechen die ermittelten Werte für die nasale Überdrucktherapie für das Schlafstadium NREM I-II physiologischen Werten, die zwischen 50%-60% liegen ²⁵.

Der „Tiefschlaf“ zeigte eine klinisch relevante Zunahme auf $14,7 \pm 7,8\%$ TST unter CPAP- und $16,8 \pm 7,4\%$ TST unter PPAP-Therapie und befand sich im unteren Bereich der mit 15%-25% als physiologisch angesehenen Werte ²⁵. Der REM-Schlaf, der von der diagnostischen Nacht zur Nacht mit CPAP auf $24,7 \pm 7,6\%$ TST und mit PPAP auf $26,9 \pm 8,9\%$ TST ebenfalls klinisch deutlich zunahm, befand sich dagegen im oberen physiologischen Bereich von 20-25% ²⁵. Dass es vor allem in den ersten Therapienächten einer OSA es zu einem REM-Rebound kommen kann, ist bekannt und wurde bereits in früheren Studien gezeigt ^{1,42}.

CPAP und PPAP beeinflussten die Schlafstruktur gleichermaßen positiv und waren geeignet die Schlafstruktur wiederherzustellen. An dieser Stelle ist auf die gute Akzeptanz der Beatmungstherapie hinzuweisen.. Ohne Ausnahme wurde von den Patienten ein positiver Effekt der Therapie auf die subjektiv empfundene Schlafqualität angegeben.

Die Abnahme der vorwiegend respiratorischen Arousal bei der OSA durch die nasale Beatmungstherapie (CPAP) konnte eindeutig belegt werden ³¹. In unserer Studie lag die durchschnittliche Anzahl spontaner Arousal (Arousal ohne Obstruktion) pro Stunde unter effektivem Behandlungsdruck mit $15,7 \pm 5,7$ n/h bei PPAP und mit $17,9 \pm 6,1$ n/h bei CPAP nahe an den in der Literatur angegebenen physiologischen Werten. So konnten Mathur und Douglas et al. mit den zu fordernden ASDA-Kriterien bei einer Untersuchung an 55 Personen, die aus unterschiedlichsten Alterstufen kamen und bei denen zum Teil noch nächtliche Atmungsstörungen vorhanden waren, einen mittleren Anzahl von 16 Arousal/h ermitteln ⁸¹. Eine Studie aus unserer Marburger Arbeitsgruppe an jungen gesunden Probanden ermittelte einen vergleichbaren Wert mit einer durchschnittlichen Anzahl von $14,3$ n/h ³². Insgesamt konnte für den Index an spontanen Arousal zwischen CPAP und PPAP kein Unterschied ermittelt werden. Durch eine Untersuchung unserer Arbeitsgruppe ist es auch unwahrscheinlich, dass die nasale CPAP-Therapie bei effektiver Behandlung spontane Arousal überhaupt wesentlich beeinflusst. So fanden Conradt et al. im individuellen Vergleich zwischen CPAP und der

Maxillo-Mandibulären-Osteotomie (MMO) zur Therapie der OSA an 22 Patienten keinen signifikanten Unterschied bezogen auf die spontanen Arousal bei effektiver Therapie^{31,32}. Bei CPAP wurden durchschnittlich 10,3 Arousal/h und bei der MMO 9,2 Arousal/h ermittelt.

PLMS und PLMS assoziierte Arousal können bei OSA unter CPAP zunehmen, da sie durch die Atmungsstörungen maskiert werden. So zeigten Fry et al. an 33 Patienten mit OSA eine signifikante Zunahme des PLMS-Index und der PLMS assoziierten Arousal unter CPAP-Therapie⁴⁶. Demgegenüber wurde an schon 15 vordiagnostizierten PLMS-Patienten eine signifikante Abnahme der PLMS assoziierten Arousal bei gleichbleibendem PLMS-Index ermittelt, welches auf die verbesserte Schlafstruktur mit erhöhter Arouschwelle zurückgeführt wurde¹³⁰. In unserer Studie traten mit PPAP unter effektivem Behandlungsdruck bei nur noch einem Patienten PLMS assoziierte Arousal auf, während mit CPAP fünf Patienten diese Arousal zeigten.

4.2.4. Unterschiede in der subjektiven Beurteilung zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie

Innerhalb der ersten 48 h der initialen nasalen Überdrucktherapie wurde die Behandlung bezogen auf Schlafqualität, das CPAP-Gerät und die Nasenmaske mit „gut“ eingeschätzt. Dies ist sehr beachtlich, da diese Therapie zum einen eine gewisse Gewöhnung erfordert und zum anderen die Schlafgewohnheiten umgestellt werden müssen. Die Angabe in der mittleren Einschätzung, daß sich das Einschlafenkönnen nicht geändert habe, bestätigt weiterhin, daß die Therapie zu Beginn wohl nicht als belastend empfunden wurde. Inwieweit die initiale subjektive Beurteilung eine Prädiktion für die Langzeitcompliance der Patienten ist, wurde bislang nur unzureichend untersucht. Jedoch zeigten Broderick et al. in einer Studie an 14 Patienten, die auf eine CPAP-Therapie eingestellt und über 4 Wochen nachbeobachtet wurden, daß ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer positiven subjektiven Behandlungsbewertung zu Beginn der CPAP-Therapie und einer hohen objektiven Compliance besteht ²⁰. Aufgrund dieser Ergebnisse ist eine gute Compliance sowohl für CPAP als auch PPAP zu erwarten, da sich in Bezug auf die mittlere Einschätzung der Behandlungsqualität zwischen beiden Therapieformen keine Unterschiede ergaben.

Häufig sind in den ersten Wochen der Therapie auftretende technische und medizinische Probleme für eine Abnahme der Compliance verantwortlich. In unserer Studie zeigte sich eine geringe und zwischen CPAP und PPAP nicht unterscheidbare Nebenwirkungsrate. So lag die mittlere Einschätzung bei "nicht bis wenig" bei den Symptomen „verstopfte Nase“, „trockener Rachen“ und „Kopfschmerzen“ sowie bei den Beeinträchtigungen durch die Druckluft und die Nasenmaske. Diese Ergebnisse zeigen, daß häufig in der Literatur beschriebene Probleme wie Rhinitis, Druckstellen durch die Nasenmaske ^{7,116} in den ersten beiden Behandlungsnächten nur gering ausgeprägt waren. Selbstverständlich sind bezüglich dieser Symptome längerfristige Beobachtungen notwendig, da viele der Nebenwirkungen der nasalen Überdrucktherapie erst im Verlauf der Behandlung auftreten oder dann erst deutlicher von den Patienten wahrgenommen werden.

Einige Patienten berichteten am Morgen nach der Therapie mit PPAP über das leichtere und angenehmere Ausatmen, obwohl ihnen der jeweils applizierte Therapiemodus nicht bekannt war. In der Gesamtbeurteilung entschieden sich 6 Patienten (6=50%) in der subjektiven Beurteilung des Behandlungsgerätes für die Therapienacht mit dem PPAP-

Modus. Nur 2 der Patienten (16,7%) votierten für CPAP, während 4 Patienten (33,3%) beide Therapien als gleich gut beurteilten.

Die meisten Patienten empfanden die 2. Beatmungsnacht als subjektiv angenehmer, welches wahrscheinlich auf einen Gewöhnungseffekt zurückzuführen ist. Auf der anderen Seite bevorzugten zwei Patienten die 1. Nacht mit PPAP, während kein Patient die 1. Nacht mit CPAP bevorzugte. Diese Beurteilungen lassen darauf schließen, wenn auch die Aussagekraft aufgrund der geringen Patientenzahl und kurzen Therapiedauer stark eingeschränkt ist, daß PPAP als zumindestens ebenso komfortabel wie CPAP empfunden wurde. Eine zuverlässige Aussage diesbezüglich ist mit diesem Studiendesign nicht zu treffen. Zur differenzierten Einschätzung der Patientencompliance und der subjektiv vorteilhafteren Therapie konnte in dieser Studie lediglich eine grobe Einschätzung getroffen werden. Für genauere Aussagen sind weitere Studien in einem veränderten Studiendesign erforderlich. Denkbar wäre in diesem Zusammenhang eine randomisierte, einfach blinde Studie mit einem größeren Patientenkollektiv zur objektiven und subjektiven Complianceeinschätzung und zur Nebenwirkungsrate zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie.

5. Zusammenfassung

Proportional Positive Airway Pressure (PPAP) ist ein neues und in der Erprobung befindliches Verfahren zur Applikation erhöhter Atemwegsdrücke. Es wurde entwickelt, um die nasale Überdrucktherapie zur Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe zu verbessern. In einer randomisierten prospektiven einfach blinden crossover Studie wurde die klinische Anwendbarkeit von PPAP bezüglich des Therapieeffektes auf die Atmungsstörungen und den Schlaf im Vergleich zur etablierten CPAP-Therapie überprüft. Insgesamt erhielten 12 Patienten, bei denen behandlungsbedürftige obstruktive schlafbezogene Atmungsstörungen diagnostiziert wurden, in randomisierter Reihenfolge eine CPAP- und PPAP-Therapienacht. Dabei wurden die Messungen und Auswertungen gemäß internationalen Standards und den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM) durchgeführt.

Sowohl mit PPAP als auch mit CPAP konnten die nächtlichen obstruktiven und gemischten Atmungsstörungen nahezu beseitigt werden. Der mittlere RDI verringerte sich unter effektivem Behandlungsdruck von $84,4 \pm 47,8$ n/h auf $1,6 \pm 2,3$ n/h bei CPAP und $5,3 \pm 8,0$ n/h bei PPAP. Der RDI setzte sich unter beiden Behandlungsverfahren überwiegend aus zentralen Atmungsstörungen zusammen. Bezüglich des RDI zeigte sich zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie kein signifikanter Unterschied. Mit Beseitigung der obstruktiven Atmungsstörungen kam es zu einer klinisch relevanten Verbesserung der mittleren Sauerstoffsättigung unter beiden Therapieformen (CPAP: $93,4 \pm 1,7\%$; PPAP: $93,2 \pm 1,6\%$), wobei bei keinem Patienten ein klinisch bedeutsamer Unterschied in der Sauerstoffsättigung im Vergleich von CPAP und PPAP zu beobachten war.

Der mittlere Maskendruck war mit PPAP um $1,5 \pm 1,3$ cmH₂O geringer als mit CPAP ($p=0,002$). Dabei waren der eingestellte Mittelwert des CPAP-Druckes und des maximalen inspiratorischen PPAP-Druckes nahezu identisch, während der Ausgangsdruck um den der applizierte PPAP-Behandlungsdruck flowabhängig schwankt (P_{Basis}) bei PPAP deutlich niedriger als der CPAP-Druck lag. Das zeigt zum einen, daß während der Inspiration höhere und im Vergleich zwischen CPAP und PPAP ähnliche Drücke erforderlich sind, um den Kollaps der oberen Atemwege zu verhindern. Zum anderen wurde deutlich, daß ein minimaler P_{Basis} bei PPAP nicht unterschritten werden durfte, um die Obstruktionen vollständig zu verhindern. Die Atemwege mussten

endexpiratorisch zumindestens partiell geöffnet sein, um in der Inspiration eine Flowtriggerung zu ermöglichen.

Bei zwischen der CPAP und PPAP-Therapie nicht signifikant unterschiedlicher mittlerer Schlafeffizienz und Gesamtschlafzeit kam es unter beiden Therapieformen zu einer klinisch relevanten Reduktion des „Leichtschlafes“ (NREM I-II), einer Zunahme des „Tiefschlafes“ (NREM III-IV) sowie des REM-Schlafes im Vergleich zu den Werten vor Therapie. Bezogen auf die Schlafstadienanteile zeigten sich zwischen CPAP und PPAP keine signifikanten Unterschiede.

Bei den Auswirkungen der Beatmung auf die Mikrostruktur des Schlafes ergab sich zwischen beiden Therapieformen bezogen auf die spontanen Arousal kein signifikanter Unterschied. Die Anzahl an spontanen Arousal war bei beiden Therapieformen mit Werten junger gesunder Erwachsener vergleichbar.

Insgesamt beurteilten sechs der zwölf Patienten PPAP als besser, nur zwei entschieden sich für CPAP und vier beurteilten beide Therapieformen als gleich gut. Keine Unterschiede wurden bezüglich der mittleren subjektiven Einschätzung der Behandlung und der Nebenwirkungen zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie ermittelt.

Diese Daten zeigen, daß PPAP so effektiv wie CPAP nächtliche obstruktive Atmungsstörungen und somit auch Abfälle der Sauerstoffsättigung eliminieren kann. Bei Anwendung beider Therapieverfahren kam es zu einer weitgehenden Normalisierung des Schlafes. Mit den günstigeren mittleren Maskendruckwerten und der flowabhängigen Druckanpassung könnte PPAP den Therapiekomfort verbessern. So weist die positivere Beurteilung für PPAP gegenüber CPAP darauf hin, daß mit PPAP die Compliance der nasalen Überdrucktherapie verbessert werden könnte. Allerdings sind längerfristige Studien notwendig um zuverlässige Aussagen zur Compliance von PPAP im Vergleich zu CPAP treffen zu können. Weitere Untersuchungen, die die Auswirkungen von PPAP auf das kardiovaskuläre System und die Atemmechanik im Vergleich zu etablierten Methoden wie CPAP erforschen, sind zudem erforderlich, um weitere mögliche Einflüsse dieser Therapie einschätzen zu können.

6. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

6.1. Abbildungen

Abbildung	Titel
1, Seite 8	Schematische Darstellung eines normalen Schlafprofils
2, Seite 27	Unterschiede in Maskendruckkonfiguration während In- und Expiration bei der Applikation von CPAP oder BIPAP
3, Seite 31	Darstellung der Kräftebalance innerhalb der oberen Atemwege und ihrer Kontrolle durch lokale und zentrale Reflexe
4, Seite 34/35	Darstellung des vom Flow abhängigen PPAP-Druckes
5, Seite 36	Darstellung der Druckkomponenten des PPAP-Druckes im Vergleich zum BIPAP-Druck
6, Seite 40	Drucktitrationsschema
7, Seite 51	Analyseschema
8, Seite 54	Graphische Darstellung der Abnahme des RDI unter Therapie
9, Seite 56	Anzahl der zentralen Atmungsstörungen in der diagnostischen Messung sowie unter CPAP bzw. BIPAP
10, Seite 57	Mittlere Sauerstoffsättigung in der diagnostischen Messung sowie bei effektivem Behandlungsdruck mit CPAP bzw. PPAP
11, Seite 58	Individuelle CPAP-Behandlungsdrücke
12, Seite 59	Individuelle PPAP-Behandlungsdrücke
13, Seite 60	Polysomnographische Aufzeichnung unter effektivem CPAP- und PPAP-Behandlungsdruckes bei einem ausgewählten Patienten
14, Seite 62	Unterschiede im eingestellten CPAP- und PPAP-Behandlungsdruck
15, Seite 63	Mittlerer Maskendruck bei effektiver CPAP- und PPAP-Behandlungsdrücken
16, Seite 64	Schlafeffizienz (in % der TIB) vor Therapie sowie mit CPAP und PPAP
17, Seite 65	Gesamtschlafzeit vor Therapie sowie mit CPAP bzw. PPAP
18, Seite 66	Verteilung der Schlafstadien (in %TST) vor Therapie sowie zwischen CPAP und PPAP
19, Seite 67	Unterschiede im Index der spontanen Arousal bei effektivem Behandlungsdruck zwischen CPAP und PPAP
20, Seite 68	Unterschiede in den Arousal durch PLMS bei effektivem Behandlungsdruck mit CPAP bzw. PPAP bei den fünf Patienten, die unter der Therapie PLMS assoziierte Arousal zeigten
21, Seite 79	Polysomnographische Aufzeichnung eines Patienten unter PPAP-Therapie mit noch ineffektiver Druckeinstellung
22, Seite 81	Polysomnographische Aufzeichnung unter PPAP bei Mundatmung des Patienten. Durch den fehlenden expiratorischen nasalen Flow wird das PR nicht genutzt

6.2. Tabellen

Tabelle	Titel
1, Seite 38	Randomisierung der Therapienächte durch einen nicht an der Studie beteiligten Arzt
2, Seite 42	Anthropometrische Daten
3, Seite 43	Lungenfunktionswerte und Werte der Blutgasanalyse
4, Seite 55	Verteilung der Atmungsstörungen innerhalb der 3 Studiennächte
5, Seite 69	Beurteilung der subjektiv angenehmeren Therapieform im Vergleich zwischen beiden Therapienächten
6, Seite 70	Unterschiede in der mittleren subjektiven Einschätzung der Behandlungsqualität zwischen der CPAP- und PPAP-Therapie anhand der Angaben im Fragebogen
7, Seite 71	Unterschiede in der mittleren subjektiven Einschätzung zu den Nebenwirkungen der nasalen Überdrucktherapie

7. Literaturverzeichnis

1. Aldrich M, Eiser A, Lee M, Shipley JE. Effects of continuous positive airway pressure on phasic events of REM sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1989; 12:413-419.
2. ASDA Report. EEG Arousals: Scoring rules and examples. *Sleep* 1992; 15:173-184.
3. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 1953; 118:273-274.
4. Bearpark H, Grunstein R, Touyz S, Channon L, Sullivan C. Cognitive and psychological dysfunction in sleep apnea before and after treatment with CPAP. *J.Sleep Res.* 1987; 16:303
5. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, Schneider H, Weber K, von Wichert P. Indikation und Applikation der BIPAP-Therapie. *Pneumologie* 1993; 47:184-188.
6. Becker H, Faust M, Fett I, Kublik A, Peter JH, Riess M, et al. Langzeitakzeptanz der nCPAP-Therapie bei 70 Patienten mit Schlafapnoe über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten. *Pneumologie* 1989; 43 Suppl 1:643-646.
7. Becker H, Fett I, Nees E, Peter JH, von Wichert P. Behandlung primärer und sekundärer Therapieversager der nCPAP- Behandlung bei Patienten mit Schlafapnoe. *Pneumologie* 1991; 45 Suppl 1:301-305.
8. Becker H, Figura M, Himmelmann H, Köhler U, Peter JH, Retzko R, et al. Die nasale "continuous positive airway pressure" (ncpap)- Therapie - Praktische Erfahrungen bei 54 Patienten. *Prax.Klin.Pneumol.* 1987; 41:426-429.
9. Becker H, Grote L, Ploch T, Schneider H, Stammnitz A, Peter JH, et al. Intrathoracic pressure changes and cardiovascular effects induced by nCPAP and nBIPAP in sleep apnoea patients. *J.Sleep Res.* 1995; 4 (Suppl. 1):125-129.
10. Becker H, Peter JH, von Wichert P. Videoendoskopische Aufnahmen des Pharynxbereiches vor und unter nCPAP-Therapie bei Patienten mit obstruktiver Schlaf-Apnoe. *Pneumologie* 1989; 43 Suppl 1:616-620.
11. Becker HF. Schlaf und Atmung. *Med.Klin.* 1998; 93:41
12. Becker HF, Peter JH, von Wichert P. Schlafbezogene Atmungsstörungen. In: Paumgarten G, editor. *Therapie innerer Krankheiten.* Berlin: Springer, 1998:426-438.

13. Becker HF, Piper AJ, Flynn WE, McNamara SG, Grunstein RR, Peter JH, et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 1999; 159:112-118.
14. Behrakis PK, Baydur A, Jaffe M, Milic-Emili J. Lung mechanics in sitting and horizontal body position. *Chest* 1983;
15. Berry DTR, Webb WB, Block AJ. Sleep apnea syndrome. A critical review of the apnea index as a diagnostic criterion. *Chest* 1984; 86:529-531.
16. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1982; 125:632-639.
17. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Time course of change in ventilatory response to CO₂ with long- term CPAP therapy for obstructive sleep apnea. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1987; 135:144-147.
18. Bolm-Audorff U, Köhler U, Becker E, Fuchs E, Meinzer K, Peter JH, et al. Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit Schlaf-Apnoe-Syndrom im Tag-Nacht-Vergleich. *Atemw.Lungenkrkh.* 1984; 10:300-302.
19. Bonnet MH. Effect of sleep disruption on sleep, performance, and mood. *Sleep* 1985; 8:11-19.
20. Broderick A, Christl M, Kolbeck A, Spießl H. Compliance bei nCPAP-Therapie: Prädiktion möglich? *Wien.Med Wochenschr.* 1995; 145:504-505.
21. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AD. Extreme Obesity Associated with Alveolar Hypoventilation - A Pickwickian Syndrome. *Am.J.Med.* 1956; 811-818.
22. Bülow K. Respiration and Wakefulness in man. *Acta Physiol.(Scand.)* 1963; 59 (Suppl 209):1-110.
23. Campbel EJM. An electromyographic study of the role of abdominal muscles in breathing. *J.Physiol* 1952;
24. Carskadon MA. Effects of total sleep loss on sleep tendency. *Percept.Mot.Skills.* 1979; 48:495-506.
25. Carskadon MA, Dement WC. Normal Human Sleep: An Overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine.* Philadelphia: WB Saunders, 1989:16-25.
26. Catterall JR, Calverley PM, Shapiro CM, Flenley DC, Douglas NJ. Breathing and oxygenation during sleep are similar in normal men and normal women. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1985; 132:86-88.
27. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Continuous Recording of the Pulmonary and Systemic Arterial Pressure During Sleep in Syndromes of Hypersomnia with Periodic Breathing. *Bull.Physio-path.* 1972; 8:1159-1172.

28. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Tracheostomy in Hypersomnia with Periodic Breathing. *Bull.Physiopathol.Respir.* 1972; 8:1217-1227.
29. Collop NA, Block AJ, Hellard D. The effect of nightly nasal CPAP treatment on underlying obstructive sleep apnea and pharyngeal size. *Chest* 1991; 99:855-860.
30. Colrain IM, Trinder J, Fraser G. Ventilation during sleep onset in young adult females. *Sleep* 1990; 13:491-501.
31. Conradt R, Hochban W, Heitmann J, Brandenburg U, Penzel T, Peter JH. Schlafstruktur bei OSA-Patienten im Therapievergleich (nCPAP vs. Ober-und Unterkiefer-Vorverlagerung). *Somnologie* 1998; 2:63-68.
32. Conradt R, Penzel T, Schneider H, Peter JH. Einfluß der kardiorespiratorischen Polysomnographie auf Schlafstruktur und Schlafqualität bei jungen gesunden Probanden. *Z.EEG EMG* 1994; 25:244-248.
33. Deegan PC, McNicholas WT. Effects of (nCPAP) on cardiac function awake and asleep. *J.Sleep Res.* 1995; 4:59-63.
34. Dement WC, Carskadon MA, Richardson G. Excessive daytime sleepiness in the sleep apnea syndrome. In: Guilleminault C, Dement WC, editors. *Sleep apnea syndromes*. New York: Alan R. Liss, 1978:23-45.
35. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin H.Schulz (Hrsg.). *Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis*. 1997. ecomed verlagsgesellschaft AG und Co.KG. (GENERIC)
Ref Type: Generic
36. Dickens C. *The posthumous paper of the pickwick club*. London: Chapman and Hall, 1837.
37. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982; 37:840-844.
38. Downey R, Bonnet MH. Performance during frequent sleep disruption. *Sleep* 1987; 10:354-363.
39. Ehlenz K. Regulation of Blood Volume - Implications for Cardiovascular Pathophysiology in Sleep Apnoea. *J.Sleep.Res.* 1995; 4 (Suppl 1):30-33.
40. Ehlenz K, Köhler U, Mayer J, Peter JH, von Wichert P, Kaffarnik H. Plasma levels of catecholamines and cardiovascular parameters during sleep in patients with sleep apnea. In: Peter JH, Podszus T, von Wichert P, editors. *Sleep Related Disorders and Internal Diseases*. Berlin: Springer, 1987:321-325.
41. Ehlenz K, Peter JH, Herzog P, von Wichert P, Kaffarnik H. Die Bedeutung von Endothelin bei der Schlafapnoe. *Hochdruck* 1992; 12:50

42. Eiser AS, Aldrich MS, Lee ML, Shipley JE. REM rebound in successful treatment of obstructive sleep apnea with nasal CPAP. *Sleep Res.* 1988; 17:173 Abstract.
43. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 343:572-575.
44. Fessler HE. Effects of CPAP on venous return. *J.Sleep Res.* 1995; 4:44-49.
45. Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1988; 138:337-340.
46. Fry JM, DiPhillipo MA, Pressman MR. Periodic leg movements in sleep following treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1989; 96:89-91.
47. Gastaut H, Tassinari C, Duron B. Etude polygraphique des Manifestations episodiques (hypniques et respiratoires) diurnes et nocturnes du syndrome de Pickwick. *Rev.Neurol.* 1965; 112:568-579.
48. Goh AS, Issa FG, Sullivan CE. Upper airway dilating forces during wakefulness and sleep in dogs. *J.Appl.Physiol.* 1986; 61:2148-2155.
49. Gothe B, Altose MD, Goldman MD, Cherniack NS. Effect of quiet sleep on resting and CO₂-stimulated breathing in humans. *J.Appl.Physiol.: Respirat.Environ.& Exercise Physiol.* 1981; 50:724-730.
50. Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, Airlie MA, Catterall JR, Shapiro CM, et al. The sleep hypopnea syndrome. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1988; 137:895-898.
51. Grote L. Schlaf - Atmung - Hämodynamik. *Internist* 1996; 37:470-482.
52. Grunstein RR, Lawrence S, Handelsman DJ, Caterson ID, Sullivan CE. Endocrine dysfunction in obstructive sleep apnea - changes with nasal CPAP. *Sleep Research* 1987; 16:340
53. Guazzi M, Freis ED. Sino-aortic reflexes and arterial pH, PO₂ and PCO₂ in wakefulness and sleep. *Am.J.Physiol.* 1969; 217:1623-1627.
54. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am.J.Cardiol.* 1983; 52:490-494.
55. Guilleminault C, Dement WC. Sleep Apnea Syndromes and Related Sleep Disorders. In: Williams R, Karacan J, editors. *Sleep Disorders: Diagnosis and Treatment.* New York: Wiley, 1978:9-28.
56. Guilleminault C, Stoohs R, Duncan S. Snoring (I). Daytime sleepiness in regular heavy snorers. *Chest* 1991; 99:40-48.
57. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. [Review]. *Annual Review of Medicine* 1976; 27:465-484.

58. Hein H, Behnke G, Jorres RA, Magnussen H. The therapeutic effect of theophylline in mild obstructive sleep Apnea/Hypopnea syndrome: results of repeated measurements with portable recording devices at home. *Eur.J.Med.Res.* 2000; 5:391-399.
59. Hochban W, Brandenburg U, Peter JH. Surgical treatment of obstructive sleep apnea by maxillomandibular advancement. *Sleep* 1994; 17:624-629.
60. Hudgel DW, Martin RJ, Johnson B, Hill P. Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J.Appl.Physiol.Respirat.Environ.Exercise.Physiol.* 1984; 56:133-137.
61. Issa FG, Sullivan CE. Arousal and breathing responses to airway occlusion in healthy sleeping adults. *J.Appl.Physiol.Respir.Environ.Exercise Physiol.* 1983; 55:1113-1119.
62. Issa FG, Sullivan CE. Reversal of central sleep apnea using nasal CPAP. *Chest* 1986; 90:165-171.
63. Issa FG, Sullivan CE. The immediate effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on sleep pattern in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *EEG Clin.Neurophysiol.* 1986; 63:10-17.
64. Juhász J, Schillen J, Urbigkeit A, Ploch T, Penzel T, Peter JH. Unattended CPAP titration: Clinical relevance and cardiorespiratory hazard of the method. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 1996; 154:359-365.
65. Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ, Schneck DW, Shaw LC, Locke TW, et al. Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet* 1984; 2:1005-1008.
66. Koskenvuo M, Kaprio J, Partinen M, Langinvainio H, Sarna S, Heikkilä K. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet* 1985; 1:893-896.
67. Koskenvuo M, Kaprio J, Telakivi T, Partinen M, Heikkilä K, Sarna S. Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *Br.Med.J.* 1987; 294:16-19.
68. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1993; 147:887-895.
69. Krieger J. Breathing during sleep in normal subjects. *Clin.Chest Med.* 1985; 6:577-594.
70. Krieger J, Kurtz D. Problems in the application of nasal continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea. Hypoxemia during sleep on nasal continuous positive airway pressure treatment. In: Peter JH, Podszus T, v. Wichert P, editors. *Sleep Related Disorders and Internal Diseases.* Berlin: Springer, 1987:367-374.

71. Krieger J, Sforza E, Barthelmebs M, Imbs JL, Kurtz D. Overnight decrease in hematocrit after nasal CPAP treatment in patients with OSA. *Chest* 1990; 97:729-730.
72. Krieger J, Weitzenblum E, Monassier JP, Stoeckel C, Kurtz D. Dangerous hypoxaemia during continuous positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnoea. *Lancet* 1983; 2:1429-1430.
73. Kuhlo W, Doll E. Pulmonary hypertension and the effect of tracheotomy in a case of Pickwickian syndrome. *Bull.Physiopathol.Respir.* 1972; 8:1205-1216.
74. Kuhlo W, Doll E, Franck MC. Erfolgreiche Behandlung eines Pickwick-Syndroms durch eine Dauertrachealkanüle. *Dtsch.med.Wschr.* 1969; 24:1286-1290.
75. Lavie P. Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population: a significant relationship with excessive daytime sleepiness. *Sleep* 1983; 6:312-318.
76. Lavie P, Ben Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am.Heart J.* 1984; 108:373-376.
77. Leech JA, Onal E, Lopata M. Nasal CPAP continues to improve sleep-disordered breathing and daytime oxygenation over long-term follow-up of occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992; 102:1651-1655.
78. Lopes JM, Tabachnik E, Muller NL, Levison H, Bryan AC. Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep. *J.Appl.Physiol.Respirat.Environ.Exercise.Physiol.* 1983; 54:773-777.
79. Marrone O, Stallone A, Salvaggio A, Milone F, Bellia V, Bonsignore G. Occurrence of breathing disorders during CPAP administration in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur.Respir.J.* 1991; 4:660-666.
80. Mathew OP, Remmers JE. Respiratory function of the upper airway. In: Saunders NA, Sullivan CE, editors. *Sleep and Breathing*. New York: Marcel Dekker, 1984:163-200.
81. Mathur R, Douglas NJ. Frequency of EEG Arousal from Nocturnal Sleep in Normal Subjects. *Sleep* 1995; 18:330-333.
82. Mayer J, Becker H, Brandenburg U, Penzel T, Peter JH, von Wichert P. Blood pressure and sleep apnea: results of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy. *Cardiology* 1991; 79:84-92.
83. Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. *Am.J.Med.* 1982; 73:317-321.
84. Millman RP, Carlisle CC, Rosenberg C, Kahn D, McRae R, Kramer NR. Simple predictors of uvulopalatopharyngoplasty outcome in the treatment of obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118:1025-1030.

85. Millman RP, Redline S, Carlisle CC, Assaf AR, Levinson PD. Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. Prevalence and contributing risk factors. *Chest* 1991; 99:861-866.
86. Millman RP, Rosenberg CL, Kramer NR. Oral appliances in the treatment of snoring and sleep apnea. *Clin.Chest Med.* 1998; 19:69-75.
87. Montner PK, Greene ER, Murata GH, Stark DM, Timms M, Chick TW. Hemodynamic effects of nasal and face mask continuous positive airway pressure. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 1994; 149:1614-1618.
88. Naifeh KH, Kamiga J. The nature of respiratory changes associated with sleep onset. *Sleep* 1981; 4:49-59.
89. Osler W. Principles and practice of medicine. 8th ed. Appleton, New York, 1918.
90. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985; 2:1325-1326.
91. Peter JH. Störungen der Atmungsregulation. In: Hornbostel H, Kaufmann W, Siegenthaler W, editors. *Innere Medizin in Praxis und Klinik. Band I: Herz, Gefäße, Atmungsorgane, Endokrines System.* 4 ed. Stuttgart: Thieme, 1992:263-280.
92. Peter JH. Differentialdiagnostische Konzepte in der Schlafmedizin und deren besondere Bedeutung für den Internisten. *Internist* 1996; 37:454-462.
93. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. [Review]. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1978; 118:909-939.
94. Podszus T, Greenberg H, Scharf SM. Influence of Sleep State and Sleep-Disordered Breathing on Cardiovascular Function. In: Saunders NA, Sullivan CE, editors. *Sleep and Breathing.* New York: Marcel Dekker, 1994:257-310.
95. Podszus T, Köhler U, Mayer J, Penzel T, Peter JH, Raschke F, et al. Veränderungen des pulmonal-capillären Verschlussdruckes im Schlaf bei obstruktiver Schlafapnoe. *Klin.Wschr.* 1986; 64 (S V):246-247.
96. Podszus T, Steindl S, Becker H, Peter JH, von Wichert P. Influence of continuous positive airway pressure ventilation on left ventricular function. *Sleep Res.* 1989; 18:285 Abstract.
97. Rajagopal KR, Bennett LL, Dillard TA, Tellis CJ, Tenholder MF. Overnight nasal CPAP improves hypersomnolence in sleep apnea. *Chest* 1986; 90:172-176.
98. Rapoport DM, Garay SM, Goldring RM. Nasal CPAP in obstructive sleep apnea: mechanisms of action. *Bull.Eur.Physiopathol.Respir.* 1983; 19:616-620.

-
99. Rauscher H, Popp W, Wanke T, Zwick H. Breathing during sleep in patients treated for obstructive sleep apnea. Nasal CPAP for only part of the night. *Chest* 1991; 100:156-159.
 100. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology: techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute., 1968.
 101. Reeves-Hoche MK, Hudgel DW, Meck R, Wittman R, Ross A, Zwillich CW. Continuous versus bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 1995; 151:443-449.
 102. Reeves-Hoche MK, Meck R, Zwillich CW. Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 1994; 149:149-154.
 103. Riley R, Powell N, Stoohs R, Guilleminault C. Maxillo-mandibular surgery and obstructive sleep apnea: long-term follow-up study. *J.Sleep Res.* 1992; 1 (Suppl. 1):210 Abstract.
 104. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a review of 306 consecutively treated surgical patients. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 1993; 108:117-125.
 105. Roth T, Hartse KM, Zorick F, Conway W. Multiple naps and the evaluation of daytime sleepiness in patients with upper airway sleep apnea. *Sleep* 1980; 425-439.
 106. Sanders MH, Gruendl CA, Rogers RM. Patient compliance with nasal CPAP therapy for sleep apnea. *Chest* 1986; 90:330-333.
 107. Sanders MH, Kern M. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask. *Chest* 1990; 98 (2):317-324.
 108. Sanders MH, Kern N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask. Physiologic and clinical implications. *Chest* 1990; 98:317-324.
 109. Sauerland EK, Orr WC, Hairston LE. EMG Patterns of Oropharyngeal Muscles during Respiration in Wakefulness and Sleep. *Electromyogr.Clin.Neurophysiol.* 1981; 21:307-316.
 110. Schweitzer PK, Chambers GW, Birkenmeier N, Walsh JK. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) compliance at six, twelve and eighteen months. *Sleep* 1987; 186
 111. Seymour HI, Genovese J, Tarasiuk A, Scharf SM. Effects of CPAP on pericardial pressure and respiratory system mechanics in pigs. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 1995; 152:335-340.

112. Sforza E, Krieger J. Daytime sleepiness after long-term continuous positive airway pressure (CPAP) treatment in obstructive sleep apnea syndrome. *J.Neurol.Sci.* 1992; 110:21-26.
113. Shepard JW, Jr., Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 88:335-340.
114. Stammnitz A, Becker H, Schneider H, Fus E, Peter JH. Fortschritte in der nasalen Ventilationstherapie schlafbezogener Atmungsstörungen (SBAS). *Wien.Med.Wschr.* 1994; 144 (Suppl.):83-87.
115. Sullivan CE, Grunstein R, Marrone O, Berthon-Jones M. Sleep-apnea pathophysiology: upper airway and control of breathing. In: Guilleminault C, Partinen M, editors. *Obstructive sleep apnea syndromes*. New York: Raven, 1990:49-79.
116. Sullivan CE, Grunstein RR. Continuous positive airways pressure in sleep-disordered breathing. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Saunders, 1989:559-570.
117. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-865.
118. Suzuki M, Otsuka K, Guilleminault C. Long-term nasal continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1993; 16:545-549.
119. Tabachnik E, Muller NL, Bryan AC, Levison H. Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *J.Appl.Physiol.* 1981; 51:557-564.
120. Tammeling GJ, Gooszeffus J. Atemregulation. In: Anonymous *Physiology der Atmung II*. 1984:196-243.
121. Thalhofer S, Dorow P, Meissner P, Heinemann S. Einfluß der nCPAP-Therapie auf 24 Stunden-Blutdruckprofil bei schwerem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom. *Pneumologie* 2000; 49:167-169.
122. Thorpy MJ. *History of sleep in man*. 1986.
123. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am.J.Med.* 1977; 63:348-358.
124. Umwelt- und Prognose-institut Heidelberg. Umweltwirkungen von Finanzinstrumenten im Verkehrsbereich. *UPI-Bericht* 1991; 21:
125. Valencia-Flores M, Bliwise DL, Guilleminault C, Cilveti R, Clerk A. Cognitive function in patients with sleep apnea after acute nocturnal nasal

-
- continuous positive airway pressure (CPAP) treatment: sleepiness and hypoxemia effects. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.* 1996; 18:197-210.
126. Waldhorn RE, Herrick TW, Nguyen MC, O'Donnell AE, Soderro J, Potolicchio SJ. Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea. *Chest* 1990; 97:33-38.
 127. Werchowski JL, Sanders MH, Costantino JP, Sciurba FC, Rogers RM. Inductance plethysmography measurement of CPAP-induced changes in end-expiratory lung volume. *J.Appl.Physiol.* 1990; 68:1732-1738.
 128. White DP, Weil JV, Zwillich CW. Metabolic rate and breathing during sleep. *J.Appl.Physiol.* 1985; 59:384-391.
 129. Widdicombe JG. Respiratory reflexes in man and other mammalian species. *Clin.Sci.* 1961; 21:163-170.
 130. Yamashiro Y, Kryger MH. Acute effect of nasal CPAP on periodic limb movements associated with breathing disorders during sleep. *Sleep* 1994; 17:172-175.
 131. Yoshida K. [The relationship between sleep position and therapeutic effect of the Esmarch-Scheine appliance in sleep apnea syndromes]. *Fortschr.Neurol.Psychiatr.* 2000; 68:93-96.
 132. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N.Engl.J.Med.* 1993; 328:1230-1235.
 133. Youvet M. Neurophysiology of the states of sleep. *Physiol.Rev.* 1967; 47:117-177.

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Initialen	Nummer	Alter	Geschlecht	Datum	Seite 2	

FRAGEBOGEN II

8. Hatten Sie heute Nacht Hustenreiz?

nicht	wenig	mäßig	stark	sehr stark
-------	-------	-------	-------	------------

9. Wie oft mußten Sie heute Nacht Wasser lassen?

kein mal	1 mal	2-3 mal	4-5 mal	mehr als 5 mal
----------	-------	---------	---------	----------------

10. Fühlten Sie sich durch die Druckluft, die das Gerät erzeugt, beeinträchtigt?

nicht	wenig	etwas	stark	sehr stark
-------	-------	-------	-------	------------

11. Wie beurteilen Sie das nCPAP-Gerät der heutigen Nacht?

sehr gut	gut	mittel	schlecht	sehr schlecht
----------	-----	--------	----------	---------------

12. Wie beurteilen Sie die Nasenmaske der heutigen Nacht?

sehr gut	gut	mittel	schlecht	sehr schlecht
----------	-----	--------	----------	---------------

13. Wie konnten Sie letzte Nacht im Vergleich zur "normalen" Nacht einschlafen?

viel besser	besser	wie immer	schlechter	viel schlechter
-------------	--------	-----------	------------	-----------------

wenn nicht "wie immer", Grund: _____

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Initialen	Nummer	Alter	Geschlecht	Datum	Seite 4	

FRAGEBOGEN II

9. Wie oft mußten Sie heute Nacht Wasser lassen?

kein mal	1 mal	2-3 mal	4-5 mal	mehr als 5 mal
----------	-------	---------	---------	----------------

10. Fühlten Sie sich durch die Druckluft, die das Gerät erzeugt, beeinträchtigt?

nicht	wenig	etwas	stark	sehr stark
-------	-------	-------	-------	------------

11. Wie beurteilen Sie das nCPAP-Gerät der heutigen Nacht?

sehr gut	gut	mittel	schlecht	sehr schlecht
----------	-----	--------	----------	---------------

12. Wie beurteilen Sie die Nasenmaske der heutigen Nacht?

sehr gut	gut	mittel	schlecht	sehr schlecht
----------	-----	--------	----------	---------------

13. Wie konnten Sie letzte Nacht im Vergleich zu normalen Nächten einschlafen?

viel besser	besser	wie immer	schlechter	viel schlechter
-------------	--------	-----------	------------	-----------------

wenn nicht "wie immer", Grund: _____

14. Welches nCPAP-Gerät hat Ihnen am besten gefallen?

das der heutigen Nacht	<input type="text"/>
das der gestrigen Nacht	<input type="text"/>
gleich gut	<input type="text"/>

Haben Sie Kommentare zu den beiden nCPAP-Geräten?

9. Verzeichnis der Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
Abb.	Abbildung
Ag	Silber
AgCL	Silberchlorid
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
ASDA	American Sleep Disorders Association
AV	Atrioventricular
BGA	Blutgasanalyse
BIPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
BMI	Body Mass Index = Körpergewicht (kg)/Körpergröße (m) ²
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
ΔIPAP	Druckdifferenz von MIP und PBasis bei PPAP bzw. von IPAP und EPAP bei BIPAP
DM	Deutsche Mark
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
EPAP	Expiratory Positive Airway Pressure bei BIPAP
FEV 1	Forciertes Expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FRC	Funktionelle Residualkapazität
Gainin	Drucksteigerungskonstante für die Inspiration
Gainex	Drucksenkungskonstante für die Expiration
GW	Ganze Wachzeit
h	Stunde
H ₂ O	Wasser
HNO	Hals-Nasen-Ohren
Hz	Hertz
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
IVC	Inspiratorische Vitalkapazität
IPAP	Inspiratory Positive Airway Pressure bei BIPAP
kg	Kilogramm
l	Liter
m	Meter
m ²	Quadratmeter
mm	Millimeter
MMO	Mandibulo-Maxilläre-Osteotomie
MSLT	Multipler Schlaf Latenz Test
mm/s	Millimeter pro Sekunde
n/h	Ereignisse pro Stunde
μV	Mikrovolt
MEP	Maximal Expiratorischer Druck bei PPAP

MIP	Maximal Inspiratorischer Druck bei PPAP
NREM	Non Rapid Eye Movement
NREM I-II	Schlafstadium I-II, „Leichtschlaf“
NREM III-IV	Schlafstadium III-IV, „Tiefschlaf“
ns	nicht signifikant
OP	Operation
OSA	obstruktive Schlafapnoe
OSAS	obstruktive schlafbezogene Atmungsstörungen
PBasis	PPAP-Basisdruck, der dem EPAP von BIPAP entspricht
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
PLMS	Periodic Leg Movement Syndrom
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PAS	Posterior Airway Space
PPAP	Proportional Positive Airway Pressure
PR	Pressure Relief, flowabhängige expiratorische Druckentlastung
RDI	Respiratory Disturbance Index
RAS	Retikuläres Aktivierendes System
REM	Rapid Eye Movement-Schlaf
s	Sekunde
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen
SD	Standardabweichung
TST	Total Sleep Time, totale Schlafzeit
TIB	Time in Bed, Bettzeit
UPI	Unfall-Prognose-Institut
UPPP	Uvulo-Palato-Pharyngeal-Plastik
vs.	versus
ZNS	Zentralnervensystem

10. CURRICULUM VITAE

Persönliche Daten

Name, Vorname:	Rostig, Sven
Geburtstag:	15.08.1972
Geburtsort:	Heiligenstadt

Schulbildung

1979-1989	Besuch der Polytechnischen Oberschule in Heiligenstadt (Grundschule)
1989-1991	Besuch des Gymnasiums in Heiligenstadt
28.06.1991	Erlangung der allgemeinen Hochschulreife am Gymnasium in Heiligenstadt

Wehrdienst

07/1991 - 09/1991	Grundausbildung in Amberg (Bayern)
10/1991 - 06/1992	Sanitätssoldat in Mühlhausen (Thüringen)

Hochschulausbildung

10/1992-05/1999	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg:
08/1994	Physikum
08/1995	1. Staatsexamen
04/1998	2. Staatsexamen
05/1999	3. Staatsexamen/Erlangung der AIP-Erlaubnis
07/1999-12/2000	„Arzt im Praktikum“ in der Abteilung Medizinische Poliklinik, Zentrum für Innere Medizin der Universität Marburg
seit 01/2001	Assistenzarzt in der Klinik für Innere Medizin/ Schwerpunkt Pneumologie

11. Verzeichnis der akademischen Lehrer

**Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren
Professoren und Privatdozenten:**

Arnold, Aumüller, Basler, Baum, Beato, Becker, Ehlenz, Feuser, Fruhstorfer, Ganz, Geus, Göke, Gotzen, Gressner, Griss, Grzeschik, Habermehl, Happle, Havemann, Huffmann, Joseph, Kern, Kleinsasser, Klenk, Klose, Koolmann, Krieg, Kummer, Lang, Lange, Lennartz, Leppek, Maisch, Mannheim, Mennel, Moosdorf, Oertel, Peter, Pfab, Podszus, Remschmidt, Riedmiller, Rothmund, Schachtschabl, Schäfer, Schmitz-Moormann, Schüffel, Seitz, Seybarth, Slenczka, Thomas, Voigt, von Wichert.

12. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. Jörg Hermann Peter und Herrn Privatdozent Dr. Heinrich Becker für die Themenstellung der vorliegenden Arbeit und ihre fortwährende Unterstützung. Besonders möchte ich mich für die Diskussionen und gute Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Janos Juhasz bedanken. Als guter Ansprechpartner hat er mich jederzeit durch inhaltliche Anregungen und Hinweise konstruktiv und kritisch bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt.

Des weiteren möchte ich mich bei Mark Estes von der Firma Respirationics bedanken, der durch seine Bemühungen in technischer Hinsicht diese Pilotstudie entscheidend unterstützte und vorantrieb.

Herzlich gedankt sei auch Herrn Dipl. Psych. Werner Cassel für die statistischen Berechnungen sowie seine kritischen Ratschläge. Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern des Schlafmedizinischen Labors, die bei vielen Fragen Hilfe leisteten. Besonders möchte ich an dieser Stelle der medizinisch-technischen Assistentin Wilma Althaus erwähnen, die zu den Auswertungen große Hilfe leistete.

13. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Proportional Positive Airway Pressure“ (PPAP): Ein neues Konzept zur Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe im Medizinischen Zentrum für Innere Medizin, Abteilung Schlafmedizinisches Labor unter Leitung von Herrn Professor Dr. Dr. Jörg Hermann Peter und Herrn Privatdozent Dr. Heinrich Becker mit Unterstützung von Herrn Dr. Janos Juhasz und Dr. Dipl. Psych. Werner Cassel ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde im European Respiratory Journal veröffentlicht:

Juhasz J, Becker H, Cassel W, Rostig S, Peter JH:

Proportional positive airway pressure: a new concept to treat obstructive sleep apnoea.
Eur Respir J. 2001 Mar;17(3):467-73. PMID: 11405527

Marburg, 25.09.2001